

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 24 février 1910 à 1 heure

Par **Adolphe CASSES**

Né le 14 août 1876, à Florentin (Aveyron).

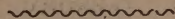
CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

sur les

Formes malignes de la Diphtérie

Président : M. HUTINEL, professeur.

Juges { MM. DE LAPERSONNE, professeur.
CHAUFFARD, professeur.
André BROCA, agrégé.



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE Jules ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, et rue Monsieur-le-Prince, 12

1910

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	DEJERINE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	PIERRE MARIE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	GILBERT
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée	CHAUFFARD
	ROGER
Clinique médicale	HAYEM
	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	PIERRE DELBET
	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD
	BAR
	RIBEMONT-DES-
	SAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agréés en exercice

MM.			
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON FERN.	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	ICEPER	RENON
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ MARCEL	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Bien faible témoignage de reconnaissance.
et de profonde affection*

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS MALADES

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT ;

MONSIEUR LE DOCTEUR BARTH, Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR GALLIARD, Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUDIN, }
MONSIEUR LE PROFESSEUR POTAIN, } *in memoriam ;*

MONSIEUR LE DOCTEUR COMBY, Médecin des Hôpitaux.

INTRODUCTION

L'étude des diphtéries malignes a, depuis longtemps sollicité l'attention des cliniciens. Il y a plus d'un siècle que Borsieri et Huxham en ont donné des descriptions que la célèbre clinique de Trousseau n'a pas complètement effacées. West consacre, aux accidents qui viennent compliquer certaines diphtéries graves, une étude minutieuse et signale d'une façon toute particulière l'anorexie et les vomissements incoercibles. La communication de Sevestre, les leçons de M. Marfan, les articles didactiques des traités et des dictionnaires achèvent de nous renseigner sur les caractères cliniques des diphtéries malignes.

Toutefois, si la symptomatologie de ces formes particulières de la diphtérie est aujourd'hui bien connue, il n'en est pas de même de leur étiologie et de leur pathogénie. Les théories cardiaque et nerveuse, après avoir rallié la majorité des suffrages, ne compte plus aujourd'hui que quelques partisans. On peut en effet leur reprocher, à l'une comme à l'autre, de soulever de graves objections

théoriques et de n'avoir conduit à aucun résultat pratique. Dans les dernières années, la notion de l'insuffisance surrénale, introduite dans la science par M. E. Sergent, a fait faire un immense progrès à la question, et a permis de sauver d'une mort à peu près certaine nombre de sujets atteints de la diphtérie maligne. Malheureusement, malgré les articles d'ensemble qu'elle a déjà suscités, cette conception n'est pas encore entrée dans la pratique courante. Notre but est de contribuer, dans la mesure de nos forces, à en vulgariser les éléments et à montrer quels résultats excellents donne, dans le cas qui nous occupe, l'association, à la sérothérapie intensive, de l'opothérapie surrénale.

Notre travail se compose de deux chapitres : le premier, purement clinique, le second, d'ordre thérapeutique. Dans celui-là, nous étudions d'abord les caractères cliniques des diphtéries malignes, tels qu'ils sont exposés par tous les classiques, puis nous rappelons en quelques pages les principales données relatives à l'insuffisance surrénale. Enfin, dans un dernier paragraphe, nous nous efforçons d'établir l'identité presque parfaite qui existe entre les signes de la diphtérie grave et ceux de l'insuffisance surrénale aiguë.

Dans le second chapitre, nous mentionnons d'abord les traitements locaux, pour insister ensuite, avec tous les détails nécessaires, sur l'opothérapie surrénale et la sérothérapie intensive.

Nous terminons par quelques mots relatifs aux autres médications toniques ou reconstituantes.

Avant de terminer ce travail, nous tenons à exprimer notre plus respectueuse reconnaissance à M. le Professeur

Hutinel qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous devons aussi adresser nos meilleurs remerciements à M. le docteur Babonneix, ancien chef de clinique à la Faculté, qui a bien voulu nous donner l'idée de ce travail et qui nous a communiqué plusieurs observations intéressantes.

CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE

§ I. — LES DIPHTÉRIES MALIGNES

Pour décrire les diphtéries malignes, il peut y avoir deux procédés. Le premier consiste à énumérer et à analyser chacun des symptômes qui les constituent; le second se propose, par quelques citations appropriées, de montrer qu'en tout temps les cliniciens ont attribué les mêmes caractères aux diphtéries malignes. C'est ce second que nous choisirons. Il nous semble plus vivant et, par suite, plus intéressant. Au reste, l'étude des *signes locaux* des angines couenneuses malignes est si bien faite partout qu'il n'y a pas grand'chose à ajouter à la description qu'en ont donnée les classiques. Les *signes généraux*, au contraire, méritent de retenir notre attention et parce qu'ils sont variables et complexes et aussi parce que, de leur interprétation, dépendent en grande partie le pronostic et le traitement.

Dans ce chapitre, nous n'avons pas la prétention d'être complet, mais seulement de relater les théories de ceux dont l'opinion fait autorité en matière de diphtérie et de montrer ainsi que la plupart des signes considérés comme pathognomoniques des diphtéries malignes dépendent, en réalité d'une insuffisance surrénale.

Underwood, dans son chapitre *Maladie des membranes muqueuses* (1), décrit soigneusement l'angine. « Dans
« l'angine pharyngée, dit-il, les rougeurs et les taches
« blanches occupent le fond du gosier, la déglutition est
« quelquefois gênée au point de ne pas permettre l'arri-
« vée des aliments dans l'œsophage ou de faire remonter
« les boissons par les fosses nasales. » Il semble bien
s'agir, dans ces cas, d'angine diphtérique compliquée de paralysie du voile. Eh bien, chez ces malades, « le pouls
« est faible et petit; l'enfant est en proie à une anxiété
« considérable. L'angine devient-elle gangréneuse, l'ha-
« leine est fétide, le visage cadavéreux, les extrémités froi-
« des, le pouls petit, inégal et d'une faiblesse extrême ».

Hucham, dans son chapitre intitulé *Angine inflammatoire* (trad. Corvisart), fait les remarques suivantes: « El-
« le donne naissance à divers symptômes, dont quelques-
« uns sont effroyables... Si la grande trachée-artère est
« attaquée dans sa membrane interne musculeuse, les au-
« tres parties étant intactes, alors il y survient de la tu-
« meur, de la chaleur et de la douleur... Le pouls est
« promptement et étonnamment vacillant, les angoisses ex-
« trêmes, la mort précipitée (pulsus mire et cito vacillans;

(1) UNDERWOOD. *Traité des Maladies des Enfants*, trad. Eusèbe de La Sales. Paris, 1823.

« angustiae summae; cito mors). Et celle-ci est une des angines les plus funestes sans donner de signes extérieurs...» Il est vraisemblable qu'Huxham a eu en vue, dans ces quelques lignes, certaines diphtéries trachéo-bronchiques à terminaison rapidement fatale.

Dans sa célèbre leçon sur la Diphtérie maligne, *Trousseau* note expressément que « l'affection locale n'est rien, « relativement à l'état général. Elle tue, non comme le « croup, en asphyxiant les malades par des accès de suffocation, mais elle les tue à la façon des maladies septiques, par un empoisonnement général. » Il cite le cas d'une petite fille de douze ans, atteinte d'angine couenneuse grave, qui « était d'une pâleur considérable et profondément abattue... Elle ne tarda pas à se refroidir comme se refroidissent les cholériques; elle avait de la tendance aux lipothymies, le pouls était d'une excessive faiblesse et d'une extrême lenteur... Nous luttâmes en vain pour lui faire avaler quoi que ce fût et pour vaincre son dégoût insurmontable... Quelques jours après, elle mourait dans une syncope, en se retournant et refusant à la religieuse la boisson qu'on lui présentait. Elle mourait comme meurent souvent les malades atteints de diphtérie maligne. » Et il ajoute: « La décoloration profonde des téguments, la teinte anémique sur laquelle j'appelais votre attention, ne doit pas être uniquement attribuée aux pertes de sang faites par le sujet, car les pertes de sang peuvent être relativement fort peu de chose et manquer même, bien que la décoloration se manifeste. »

Celle-ci, en effet, est un phénomène constant et invariable.

ble dans la forme bénigne de la dysenterie. Elle indique l'état cachectique dans lequel est tombé l'individu, et alors apparaît aussi une série de symptômes que nous sommes impuissants à combattre. C'est une inappétence que rien ne peut vaincre et qui se montre aussi bien chez les adultes que chez les enfants. J'ai souvent essayé de lutter contre elle; j'ai, bien des fois, employé tous les moyens les moins et même la violence chez les jeunes enfants, ont été mises en usage pour les forcer à prendre des aliments: tout a été inutile. Ils résistent à tout, ne veulent rien prendre, ni nourriture, ni boisson, et ils se laissent mourir de faim.

Alors aussi la peau se refroidit; puis survient une agitation excessive ou une anxiété pénible à voir rappelant celle que nous observons chez les cholériques, ou bien une sorte de quiétude plus effrayante encore que l'agitation. Enfin, au moment où on ne s'y attend pas, si le malade se lève brusquement pour satisfaire un besoin ou pour changer de position, il meurt subitement, enlevé dans une syncope; c'est ce que vous avez vu arriver chez notre petite fille.

Succède, dans son *Traité de la Dysentérie*, distingue une forme bénigne, une infectieuse et une maligne. Dans la seconde, le pouls est petit et faible, le teint pâle et plombé, livide; le facies, abattu, porte l'empreinte de la tristesse. Les forces sont considérablement diminuées, l'anémie est souvent très accusée. La mort est due principalement à l'épuisement, à la cachexie dans laquelle tombent les malades. Quant à la forme maligne, ce qui la caractérise, c'est la prédominance de l'élément toxique. Elle affecte elle-

même deux formes: une foudroyante et une insidieuse. Dans la forme foudroyante, les symptômes généraux sont très marqués: prostration, pétitesse et ralentissement du pouls, refroidissement, quelquefois délire à la fin; très souvent, somnolence ou coma pendant toute la durée de la maladie. Dans la seconde, le pouls « est peu fréquent, mais faible et misérable, le facies est pâle et plombé, les yeux sont cerclés de noir, le dégoût pour l'alimentation est insurmontable, la dépression des forces est absolue... Au bout de cinq à huit jours, l'état local s'amende, guérit même, mais la prostration augmente, le pouls se ralentit, le malade se refroidit, devient la proie d'une vive agitation, ou demeure dans une quiétude absolue qui contraste avec la gravité de la situation, puis il meurt par les progrès du marasme ou subitement. » Plus loin Sanné consacre un chapitre à la mort subite dans la diphtérie, et attribue cet accident à des troubles de l'intoxication bulbaire. Enfin, dans le passage intitulé *Troubles digestifs*, l'auteur signale, après Bretonneau et Trousseau, l'anorexie; la diarrhée n'est pas très fréquente; quant aux vomissements, ils seraient assez communs; on les note, soit au début: ils ne comportent alors aucun mauvais pronostic, soit dans le courant de la maladie, surtout dans le croup. » Ils sont presque toujours, dans ce cas, ou la suite de l'administration des vomitifs ou l'indice de l'immiscence d'une complication: pneumonie, fièvre éruptive, etc. Ils assombrissent alors notablement le pronostic. Ormerod regarde les vomissements fréquents comme un symptôme grave, surtout au moment où la gorge commence à se nettoyer. Il est quelques cas dans lesquels quelques troubles gastri-

ques, survenus pendant la convalescence, auraient amené un collapsus grave et une mort rapide. »

Rilliet et Barther, à l'article *Pharyngite pseudo-membraneuse* (1^{re} édition, t. I, p. 253), relatent l'observation d'une fillette de onze ans, atteinte de diphtérie nasale et dont « la figure était pâle, bouffie, les forces abattues, dans « une sorte de prostration. Toute l'économie portait l'em- « preinte de la putridité; la peau était livide, terreuse et « comme salie par la matière veineuse transsudant par « tous les pores; l'haleine et toutes les excréctions étaient « d'une extrême fétidité... de longues défaillances sem- « blaient, à chaque instant, marquer le terme fatal. L'es- « tomac ne supportait aucun aliment ni aucune boisson ». Peu à peu, sous l'influence d'un traitement bien conduit et d'une réalimentation prudente, elle guérit.

West consacre un chapitre entier de ses leçons *sur les Maladies des enfants* à la diphtérie maligne. « Dans ses « formes moins sévères, dit-il, le trait le plus remarqua- « ble de la maladie consiste en ce que la dépression des « forces est de proportion avec l'importance de la lé- « sion locale.. » Il y a souvent de l'albuminurie. De plus, « malgré l'absence de toute cause appréciable qui s'oppose « à la déglutition, la répugnance de l'enfant pour l'ali- « mentation va en augmentant, jusqu'à ce qu'à la fin il « refuse toute nourriture. En même temps, il existe quel- « quefois des vomissements, et, si ce symptôme persiste « pendant un temps un peu considérable, il amène presque « invariablement un affaiblissement mortel.... Les extré- « mités sont froides, le pouls ou très fréquent ou très fai- « ble et en même temps irrégulier. » Finalement, l'enfant

succombe au croup ou à des convulsions, ou s'éteint dans le coma; plus souvent encore, il meurt dans une syncope. West insiste également sur le ralentissement du pouls qui peut tomber, comme dans un cas de W. Jansen, à 10 par minute. En somme, la mort peut survenir:

- 1). par empoisonnement du sang;
- 2). par extension de l'affection locale au larynx;
- 3). par épuisement graduel;
- 4). par anémie et convulsions anémiques;
- 5). par différentes affections du système nerveux: syncope; désordres nerveux du cœur; désordre des organes respiratoires; désordre général de l'intoxication, accompagné d'une affection de l'estomac et de vomissements incoercibles.

Bouchut (Maladies des nouveau-nés), signale, parmi les conséquences éloignées de la diphtérie, l'anémie et l'albuminurie.

D'Espine et Picot notent que, dans la forme maligne de l'angine diphtérique, le teint plombé, l'asthénie et l'albuminurie sont des symptômes constants... La mort est due, habituellement, à la paralysie du cœur; elle peut survenir brusquement, par syncope, au moment d'un effort musculaire, ou bien elle arrive progressivement et ayant déjà été annoncée un ou deux jours auparavant par la disparition du pouls radial (asphygmie de Variot). Ces auteurs décrivent également avec soin les complications cardiaques, qu'il s'agisse de thrombose, de paralysie cardiaque, déterminée par l'action de la toxicité diphtérique sur le pneumogastrique ou sur le plexus cardiaque; parfois aussi il s'agit

de myocardite. Nous ne faisons que signaler ici ces accidents, sur lesquels nous nous réservons de revenir un peu plus tard.

Cadet de Gassicourt consacre également tout un chapitre de son *Traité clinique des Maladies de l'Enfance* (t. III) à l'étude des diphtéries graves. Il envisage même une forme toxique et hypertoxyque dont il cite un exemple typique concernant un enfant « dont la face était pâle et bouffie, les yeux éteints et à demi-fermés, les lèvres fuligineuses et un peu bleuâtres, le pouls petit et misérable » : le malade mourut très rapidement. Dans un deuxième cas, à partir de l'entrée de l'enfant, les symptômes généraux allèrent toujours en augmentant : « aspect terreux de la face, regard morne, paupières à demi-fermées, affaissement général... Le malade s'éteignit bientôt dans un affaissement graduel ». Dans ces cas, dit *Cadet de Gassicourt*, les localisations, quelles qu'elles soient, jouent un rôle tout à fait effacé, et les malades succombent à l'intoxication.

Passons aux auteurs les plus récents; nous n'en citerons que quatre.

MM. *Sevestre* et *Martin*, dans le *Traité des Maladies de l'Enfance* (2^e édition, t. I), décrivent une forme toxique et qui, dès le début, présente une physionomie spéciale. « Cette physionomie, elle l'emprunte beaucoup plus aux « symptômes généraux qu'aux caractères tirés de l'examen local... Le petit malade tombe rapidement dans un « état de prostration plus ou moins marquée: il semble « anéanti et ne s'intéresse plus à rien; les traits sont tirés, « sans expression, les yeux cernés et livides, le teint est

« pâle, plombé... Il y a de l'agitation, de l'insomnie et
« une sorte d'anxiété particulière qui se caractérise par
« des mouvements incessants, alternant avec des phases
« d'abattement extrême. L'appétit est complètement per-
« du et c'est à grand'peine qu'on parvient à faire pren-
« dre un peu de lait. Les digestions sont d'ailleurs très pé-
« nibles; la diarrhée n'est pas rare, et, ce qui est le plus
« fréquent peut-être dans les formes graves, ce sont les
« vomissements parfois incessants et survenant à la moin-
« dre ingestion de liquide, ou même spontanément. L'al-
« buminurie est fréquente et souvent intense; la tempé-
« rature est ordinairement élevée; le pouls est fréquent,
« petit, dépressible, assez souvent inégal et irrégulier; à
« une période plus avancée, il devient souvent plus ralen-
« ti; généralement, alors, on constate un refroidissement
« des extrémités, pouvant, d'ailleurs, coïncider avec une
« température centrale élevée, d'autres fois s'accompa-
« gnant d'une hypothermie véritable.

« Arrivée à ce point, la diphtérie se termine générale-
« ment par la mort, qui survient dans l'espace de quel-
« ques jours, même en 24 ou 48 h.; les malades s'affaiblis-
« sent de plus en plus, et succombent dans une sorte de
« coma ou plutôt d'affaiblissement, quelquefois à la suite
« de convulsions. Dans quelques cas cependant ils résis-
« tent et, après avoir passé par des alternatives d'amélio-
« ration et d'aggravation, ils se remontent progressive-
« ment. Les mouvements cessent; le pouls, qui était par-
« fois resté imperceptible pendant plusieurs jours, re-
« prend une certaine force et l'espoir renaît. Tout n'est
« pas fini pourtant, car, trop souvent alors, vers le dixiè-

« me ou le douzième jour, au moment où les phénomènes
« graves semblaient conjurés, l'enfant succombe brusque-
« ment dans une syncope. — Dans d'autres cas, cepen-
« dant, la guérison peut survenir, mais le petit malade
« reste pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois dans
« un état de faiblesse extrême qui, souvent aussi, se com-
« plique d'une paralysie diphtérique. »

Dans la *strepto-diphtérie*, les phénomènes généraux sont très analogues. L'albuminurie est presque constante, les fonctions digestives sont profondément troublées, l'anorexie est absolue; il existe, fréquemment, une diarrhée fétide. Les malades sont plongés dans un état d'abattement extrême et ils ne tardent pas à succomber dans le collapsus ou sont emportés par une syncope. MM. Sevestre et Martin consacrent également des chapitres spéciaux aux complications circulatoires: troubles cardiaques, anémie, et à la terminaison par mort subite.

La description de M. Marfan (*Leçons sur la Diphtérie*) vaut également d'être rapportée ici. Pour cet auteur, l'angine diphtérique maligne peut commencer d'une manière insidieuse; d'autres fois, le début est brusque, violent, fébrile, mais, dans ces cas, la fièvre tombe vite et l'évolution est ensuite presque apyrétique.

A l'entrée, la température est quelquefois entre 38 et 39° (température rectale); ailleurs, elle est très voisine de la normale. Passé les deux premiers jours, elle s'abaisse et reste en général au-dessous de 38°. Les extrémités sont froides et légèrement cyanosées. Le pouls est fréquent, dépressible, mais encore bien frappé. Les malades conservent leur connaissance, mais sont souvent prostrés, anéan-

tis; ils restent immobiles, sauf à certains moments où ils s'agitent et offrent des signes visibles d'angoisse. Ils ne manifestent aucun désir de manger et même de boire. Leurs traits sont tirés, leurs yeux cernés; leur teint est pâle, avec quelques taches rouges ou un peu violacées.

L'albuminurie ne manque presque jamais; mais son degré est très variable; les urines ne renferment que des traces d'albumine, même dans les formes les plus sûrement mortelles; par contre, nous avons vu se terminer favorablement des cas où elle était très abondante (10 à 12 gr. par litre). En somme, une albuminurie dont le taux dépasse 2 gr. par litre ne s'observe guère que dans les angines malignes; mais la malignité peut exister avec une très faible albuminurie.

Dans les cas à issue fatale, on voit se dérouler, après la chute des fausses membranes, une série de phénomènes dont j'ai désigné l'ensemble sous le nom de *syndrome secondaire de la diphtérie maligne*. Si ces phénomènes ont une intensité variable, si même certains peuvent manquer, il est bien rare, quand on les recherche systématiquement, de ne pas en retrouver la succession plus ou moins complète; presque toujours, grâce à leur constatation, on pourra prévoir la mort subite tardive, parfois plusieurs jours à l'avance.

La phase angineuse est à peu près terminée; elle a duré de 4 à 6 jours environ; les ganglions sont en grande partie dégonflés; la température est normale ou même au-dessous de la normale; l'enfant paraît être un convalescent très fatigué; mais on reste frappé de sa pâleur persistante et croissante; on assiste au développement d'une

anémie profonde. De plus, le sujet est dans un état d'apathie plus ou moins marqué; il reste parfois des heures entières immobile dans son lit sans changer de position; il ne se plaint de rien et ne demande que rarement à boire ou à manger. Lorsqu'on lui fait prendre quelque chose, on constate souvent que la déglutition est difficile, que les aliments refluent par le nez et les troubles de la parole viennent confirmer l'existence d'une paralysie du voile du palais, qu'on peut qualifier de précoce.

Le pouls est remarquable par sa faiblesse; le plus souvent cette faiblesse coïncide avec une accélération très grande (120 à 160) et s'accompagne d'irrégularités.

A ces signes se joint *une augmentation de la matité hépatique*, qui manque rarement, et qui a, lorsqu'elle est très accusée, une signification fâcheuse. Cependant, tant que l'hépatomégalie ne s'accompagne pas de signes nets de dilatation cardiaque, la guérison peut être espérée.

Si cette évolution se poursuit, on ne tarde pas à constater le phénomène le plus grave, *la dilatation du cœur*. Le choc de la pointe devient plus diffus et difficile à percevoir. A la percussion forte, la matité cardiaque qui, chez l'enfant sain, ne dépasse pas le bord gauche du sternum, déborde vers la droite et peut atteindre la ligne médiane ou le bord droit du sternum; l'auscultation permet de constater l'affaiblissement des bruits du cœur, surtout du premier ainsi que le rythme fatal. Le pouls faiblit encore; il devient presque imperceptible. L'enfant est d'une pâleur extrême; il peut présenter une tendance syncopale plus ou moins prononcée; parfois un mouvement peu étendu est l'occasion d'une défaillance. A ce moment, on est

en général, vers le huitième ou le dixième jour de la maladie; quoique la chose ne soit pas fréquente, la guérison peut encore être obtenue; mais, malheureusement, quand l'évolution en est arrivée là, on ne tarde pas à voir survenir le phénomène précurseur de la mort, *le vomissement*. Rare ou répété, quelquefois unique, le vomissement qui survient dans ces conditions, annonce que la terminaison fatale n'est pas très éloignée; elle se produit, le plus souvent, dans les 24 heures qui suivent. Nous n'avons observé la guérison que deux fois après l'apparition des vomissements survenus dans ces conditions.

A peu près en même temps que le vomissement, on peut constater quelquefois un ralentissement notable *du pouls*; il descend au-dessous de 60; nous l'avons vu tomber à 40°; quand il survient dans ces circonstances, ce ralentissement est du plus fâcheux augure et présage l'imminence de la mort: mais il ne faut pas le confondre avec le ralentissement accompagné d'irrégularités qui n'est pas rare dans la convalescence la plus franche.

Le plus souvent, la mort est subite; une syncope survient. L'enfant meurt brusquement, sans un cri, sans aucun symptôme de souffrance. Dans d'autres cas, au contraire, surtout chez les enfants un peu grands, la mort est précédée de phénomènes d'angoisse, de dyspnée, de cyanose qui offrent un spectacle douloureux.

Ces accidents sont liés à l'existence d'une myocardite avec ou sans thrombose cardiaque. La mort survient, en général, aux environs du dixième jour; mais nous l'avons vu se produire le trentième jour. Ailleurs, elle se produit plus tôt et la série des symptômes qui la précèdent se res-

serre en un court espace de temps. La température qui est restée normale, ou même au-dessous de la normale, durant toute cette évolution s'élève parfois un peu dans les heures qui précèdent la mort; cette évolution coïncide souvent avec le vomissement.

La terminaison fatale est quelquefois précédée de phénomènes insolites dus à *des embolies consécutives à la thrombose cardiaque*.

MM. *Grancher, Bouilloche et Babonneix*, dans leur article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique* (2^e édition, t. IX), insistent sur les modifications de la tension artérielle. Dès le début, celle-ci faiblit (Friedmann). Dans les cas graves, elle s'abaisse progressivement jusqu'à la mort (deux heures). Ils décrivent également avec soin le *syndrome cardio-gastrique* de Sevestre, lequel se confond à peu près avec le syndrome infectieux tardif de Marfan. Il consiste essentiellement, en effet, en anorexie et en vomissements, symptômes auxquels peuvent éventuellement s'adjoindre des douleurs abdominales, de la constipation ou de la diarrhée.

Précoc et constante, l'anorexie est presque absolue; elle précède de peu l'apparition des vomissements qui, tantôt surviennent au début même de la convalescence (Boutin), tantôt ne se montrent que vers le troisième jour des troubles cardiaques. Répétés, incoercibles, le plus souvent alimentaires, quelquefois aussi muqueux ou bilieux, ils persistent jusqu'à la mort. Il s'y associe quelquefois des douleurs abdominales violentes, de la constipation ou de la diarrhée, et, presque toujours, des accidents cardiaques inquiétants: embryocardie, arythmie, tendance au collap-

sus et à la syncope. L'apparition de ces phénomènes, et particulièrement des vomissements, comporte presque toujours une signification pronostique des plus sévères. On connaît à peine quelques cas de guérison survenue malgré les vomissements.

Enfin, voici la description de MM. *Hutinel* et *Martin* (*Les Maladies des enfants*):

Forme grave. — Chez les individus affaiblis, dans les diphtéries secondaires et aussi chez les malades infectés, ou même chez des individus en bon état, mais au cours d'épidémies graves, on voit l'angine diphtérique évoluer rapidement, avec des caractères très marqués de malignité. D'emblée, l'état général est grave, et les fausses membranes, en quelques heures, recouvrent les amygdales, les piliers, la luette, le voile du palais; c'est la forme maligne des anciens auteurs.

L'enfant se présente avec tous les symptômes d'une grave infection de la bouche; la salive est sanguinolente, les lèvres sont rouges, œdématisées, les ganglions sont énormes, l'odeur est repoussante, la fièvre est vive, il y a de l'albuminurie, puis surviennent des symptômes ataxo-adiynamiques, et le malade meurt quelquefois brusquement vers le deuxième ou le troisième jour de la maladie.

Rien n'est à changer à la description d'Arétée, dont voici la traduction par Bayeux: « La mort survient d'une façon lamentable: douleur aiguë et fièvre comme dans le charbon, gêne respiratoire; l'air expiré exhale une odeur infecte; l'inspiration est rapide et saccadée; les malades sont tellement infectés qu'ils ne peuvent supporter leur propre odeur. Le visage est pâle ou livide, la fièvre est

violente; la soif est si vive qu'elle semble causée par du feu, et cependant les malades repoussent les boissons, par crainte de la douleur; s'ils boivent, ils souffrent cruellement car le liquide comprime les amygdales et reflue dans les narines. S'ils sont couchés, ils se relèvent, ne pouvant rester étendus; ils se redressent fréquemment, se déplacent de côté et d'autre ne pouvant rester en place; ils fuient le repos et cherchent à tromper leur douleur par une autre douleur.

« L'inspiration est profonde, mais l'expiration est courte; la rauçité et l'aphonie surviennent et, enfin, tous les symptômes s'aggravent; les malades tombent brusquement à terre et expirent. »

L'angine grave procéderait encore, comme il y a 200 ans, sans la sérothérapie. Nous avons assisté à des épidémies où on découvrait, à la lettre, les symptômes décrits par Arétée: pour ne plus les revoir, il faut que le médecin intervienne rapidement par la sérothérapie; malheureusement, dans les hôpitaux, on voit encore des diphthéries graves, et nous devons dire en quelques mots ce que donne la sérothérapie.

Quelle que soit la cause de la gravité, la conduite à tenir est la même. Qu'il s'agisse d'une angine traitée tardivement, ou d'une angine secondaire, il faut bien savoir que de très fortes doses de sérum peuvent seules sauver le malade.

On doit, le plus tôt possible, injecter 10 cent. cubes de sérum. Si le malade ne meurt pas rapidement, l'état local s'améliore, les fausses membranes disparaissent, mais lentement; elles persistent six et huit jours. L'état reste

grave, la pâleur et l'inappétence persistent; la température, élevée d'abord, baisse ensuite; mais le pouls reste fréquent, au voisinage de 120, et, s'il tombe pendant quelques jours, on le voit souvent remonter à 100-110, avec une température au-dessous de 37°, et le malade meurt.

Dans d'autres cas, le malade reste pâle, anémié, pendant 15 jours, trois semaines, puis surviennent les complications tardives, les troubles cardiaques qui se traduisent par des irrégularités du pouls, les paralysies plus ou moins généralisées; pendant plusieurs semaines, le malade lutte pour éliminer sa toxine, guérit quelquefois; mais, souvent, il succombe et meurt subitement.

En somme, si nous essayons de résumer les principaux symptômes généraux que la plupart des auteurs considèrent comme caractéristiques des diphtéries malignes, nous arrivons à la classification suivante:

1). *Troubles circulatoires*: hypotension artérielle, tachycardie, ou bradycardie, embryocardie, dilatation du cœur, arythmie, pâleur, hypothermie, tendances au collapsus, à la syncope; fréquence de la mort subite.

2). *Troubles digestifs*: anorexie, vomissements incoercibles; quelquefois, douleurs abdominales, diarrhée (Roux).

3). *Troubles nerveux*: abattement, prostration, asthénie, parfois même paralysies vraies.

4). *Troubles urinaires*: albuminurie.

Quelle est la cause de ces divers troubles?

On a incriminé successivement les lésions cardiaques, les troubles nerveux, l'intoxication.

Les lésions cardiaques. Pour un certain nombre d'auteurs, la plupart des symptômes qui caractérisent les diph-

téries malignes peuvent être expliqués par l'existence de lésions cardiaques ou, plus simplement, de troubles fonctionnels du cœur.

La lésion cardiaque la plus communément admise c'est la *myocardite*, étudiée d'abord par Mosler, puis par Leyder, et qui est tantôt interstitielle, tantôt parenchymateuse. Les lésions parenchymateuses prédominent au niveau des muscles papillaires et des zones sous-endo et sous-péricardiques; elles peuvent (Mollard et Regaud) revêtir plusieurs aspects: état moiré de la cellule, exagération ou disparition de la striation transversale, atrophie hyperplasmique, état vacuolaire, dégénérescence cireuse et granulo-graisseuse, dissociation segmentaire, altérations nucléaires. A côté de ces phénomènes d'ordre dégénératif, s'effectue souvent, grâce aux corps myoplastiques, un processus de régénération. Les lésions vasculaires frappent surtout les artérioles: l'endartérite diphtérique, considérée jadis comme fréquente, est, en réalité, exceptionnelle, et, ce que l'on observe le plus souvent, ce sont des altérations de la tunique moyenne: dégénérescence hyaline et grasseuse, état lisse et homogène de ses fibres. Quant au tissu conjonctif, il présente, tantôt des lésions diffuses, d'ordre diapédétiques, et tantôt des lésions circonscrites, en foyers. Pour les uns, les lésions primitives sont d'ordre interstitiel, les lésions parenchymateuses ne seraient que secondaires; Mollard et Regaud, au contraire, admettent, au moins dans les cas aigus, le caractère primitif des lésions musculaires. Moins d'incertitudes relativement à l'avenir de ces lésions: on admet, cependant, qu'elles peuvent parfois aboutir à une véritable myocardite chronique.

Telles sont les idées classiques sur la myocardite diphtérique. Ces idées n'ont qu'un tort: c'est d'être... comment dire? un peu inexactes. En effet, lorsqu'on examine histologiquement le cœur des sujets morts de diphtérie maligne, on est tout surpris de constater, dans la majorité des cas, l'absence quasi totale de ces fameuses altérations décrites avec tant de soin et tant d'amour par les histologistes, et l'on en est réduit, alors, à parler de troubles fonctionnels cardiaques, d'altérations du rythme d'origine nerveuse, de modifications d'ordre circulatoire, etc., etc.

Décrite, dès 1872, par Bouchut, qui inspire sur ce sujet la thèse de son élève, M. Lebodie, *l'endocardite diphtérique* a été, dans ces temps derniers, bien étudiée par MM. Marfan, Barbier et leurs élèves. Elle peut frapper les deux cœurs, mais se localise de préférence au cœur droit; les oreillettes et les ventricules sont remplis de caillots fibreux blancs ou jaunâtres, plus ou moins nettement stratifiés, durs, résistants, élastiques, très adhérents. Les lésions sont maxima à la pointe du cœur (thrombose de la pointe), endocardite apexienne; elles peuvent, dans certains cas, se compliquer d'embolies. Pour M. Barbier, la thrombose de la pointe s'observe surtout dans les streptodiphtéries; MM. Deguy et Weill la rattachent à la présence, dans la circulation générale, du *diplococcus hemophilus perlucidus*. Malgré tous ces travaux, l'existence de l'endocardite diphtérique est encore beaucoup plus discutée que celle de la myocardite, et nombre d'auteurs se demandent si l'on n'a pas pris pour des néo-formations valvulaires, les productions déjà décrites par Parrot sous le nom d'*hémato-nodules*.

Les troubles nerveux. Depuis longtemps déjà on a pensé à incriminer les altérations nerveuses. Ici encore, plusieurs théories. Pour les uns, ces altérations, d'ailleurs très mal définies, siègent au niveau du bulbe; pour les autres, elles peuvent, au cours d'une paralysie généralisée, atteindre le pneumogastrique et Gulat, Suiss, d'autres encore ont attribué à la névrite du vague le syndrome cardio-gastrique que nous avons précédemment décrit.

Ces hypothèses soulèvent, malheureusement, de graves objections. Les lésions bulbaires sont très difficiles à préciser, car, dans les cas que nous étudions en ce moment, elles doivent, théoriquement, porter sur les noyaux moteurs du vago-spinal. Or, il y a loin des représentations schématiques, que l'on trouve dans les livres, à la réalité. En regardant les ouvrages classiques, il semble que rien ne soit plus facile que de découvrir un des noyaux des nerfs crâniens. En fait, lorsqu'au lieu de considérer un schéma, on examine une coupe de protubérance ou de bulbe, les choses changent, et on a souvent bien de la peine à situer le noyau de la IX^e ou de la X^e paire, par exemple. Puis, à parler franc, nous ne sommes pas encore bien fixés sur la structure normale de ces noyaux. Comment, dès lors, décrire leurs altérations? La tentative est malaisée, et elle ne saurait, malgré tout, aboutir à des résultats probants.

Mêmes réflexions en ce qui concerne la névrite des pneumogastriques. Tous les livres classiques écrivent: Dans la constitution des nerfs pneumogastriques, entrent surtout des fibres amyéliniques. Or, les lésions de névrite des fibres sont encore, pour ainsi dire, inconnues. Il ne leur a

été consacré aucun travail d'ensemble, et, dans la plupart des ouvrages, on n'en dit que quelques mots. Ici encore, il est bien difficile de parler de lésions, alors que nous ignorons tout ou presque tout de l'état normal. La théorie nerveuse est donc loin d'être admissible sans restriction. Reconnaissons toutefois qu'il y aurait quelque injustice à la rejeter complètement. L'expérimentation, comme l'anatomie pathologique et la clinique, concordent, en effet; à établir que les lésions bulbaires déterminent fréquemment la production d'un syndrome plus ou moins analogue au syndrome cardio-gastrique de la diphtérie. D'ailleurs, en dehors des lésions microscopiques, on sait qu'il existe souvent, dans les diphtéries malignes, une hyperhémie marquée du névraxe, laquelle peut aller, en certains points, jusqu'à la formation de véritables foyers hémorragiques.

Reste la théorie de l'*hyperintoxication*. Deux hypothèses, dit M. Marfan, doivent être discutées: ou la malignité est la conséquence d'une hyperintoxication diphtérique, ou elle est le fait d'une infection associée à l'intoxication diphtérique.

Première hypothèse. Il s'agit d'une surintoxication. Deux cas sont à considérer. Quand il s'agit de malignité secondaire, c'est-à-dire de transformation d'une angine commune en angine maligne, on peut supposer que la maladie, légère au début, mais non traitée, accumule progressivement des quantités considérables de toxine qui a le temps d'adhérer fortement aux tissus et qu'ainsi sont réalisées l'hyperintoxication et la malignité. Quand il s'agit de malignité primitive, c'est que: 1°) ou le bacille sécrète une toxine d'une activité spéciale, 2°) ou l'organisme

lui offre moins de résistance que dans la diphtérie commune. Quel que soit le mécanisme de l'hyperintoxication, le résultat est le même: l'adhérence de la toxine aux tissus devient telle que le sérum, d'ailleurs injecté trop tard le plus souvent, ne parvient ni à la déplacer, ni à immuniser assez tôt l'organisme pour empêcher des désordres irréparables.

La théorie de l'hyperintoxication a pour elle deux arguments très solides, qu'expose ainsi M. Marfan:

1° Avant le sérum, la transformation d'une angine commune en angine maligne, était fréquente: on ne l'observe presque plus depuis le sérum;

2° Il y a une analogie très grande entre les lésions de la diphtérie maligne chez l'homme et celle qu'on trouve chez les animaux tués par l'inoculation de fortes doses de toxine.

Seconde hypothèse. On sait que, dans la diphtérie maligne, les associations microbiennes sont très fréquentes. « On est donc conduit à se demander si elles ne jouent pas un rôle dans la pathogénie de la malignité ». (Marfan).

Au cours de l'épidémie de 1904, dix cas de diphtérie maligne furent étudiés à ce point de vue par MM. Deguy et Legros: quatre fois, on trouva une septicémie à streptocoques vulgaires, et, dix fois, on ne peut mettre en évidence aucune infection associée. De ces recherches, M. Marfan conclut justement que la malignité n'est pas due à une association: « elle est bien due toujours à l'hyperintoxication ». Les associations microbiennes ne jouent, à cet égard, qu'un rôle secondaire, soit que les germes associés, exaltent la virulence du bacille de la diphtérie.

soit qu'inversement; les bacilles de la diphtérie ou sa toxine, surtout quand ils sont très actifs, exaltent la virulence des diplocoques ou des streptocoques qui se trouvent dans la gorge.

* * *

En résumé, dans ce chapitre, nous nous sommes proposé: 1° d'étudier les phénomènes généraux qui caractérisent les diphtéries malignes; 2° de résumer les notions classiques relatives à leur origine. Et nous arrivons à cette conclusion que, si les diphtéries malignes sont bien dues à l'hyperintoxication, il est actuellement impossible de préciser comment agit cette cause pathogène. Les diverses théories: nerveuse, cardiaque, etc., sont manifestement insuffisantes. Autrement dit, si l'étiologie des diphtéries malignes commence à être élucidée, leur pathogénie paraît encore des plus obscures.

§ II. — LES IDÉES ACTUELLES SUR L'INSUFFISANCE SURRENALE

On sait que, dans toute la série animale, existent des organes situés à côté ou au-dessus des reins, et dits, pour cette cause, *glandes surrénales* ou *pararénales* (neben nieren des auteurs allemands). Ces organes, qui n'ont aucun conduit excréteur apparent, méritent d'être rangés parmi les glandes à sécrétion interne. On leur distingue, à la coupe, deux parties, une périphérique, *corticale*, et une centrale, *médullaire*. Les recherches tant histologiques que chimiques entreprises dans ces dernières années, ont établi que chacune de ces deux parties possédait une sécré-

tion spéciale, et, par conséquent, des fonctions distinctes. La couche corticale renferme beaucoup de graisses, que Bernard et Bigart, Mulon, Policard, ont assimilées aux lécithines. « La couche corticale contient donc de la *lécithine*, substance indispensable à l'équilibre nerveux, à la tonicité musculaire et à la défense de l'organisme, mais sans action sur la tension sanguine ». (Lœper et Oppenheim). Au contraire, la couche médullaire contient de l'*adrénaline*, comme le montrent les réactions caractéristiques de cette substance que donne la médullaire : coloration verte par le perchlorure de fer, virant au rouge par l'addition d'un alcali (réaction dite de Vulpian); coloration noire par l'acide osmique, rouge brique par l'acide chromique (Mulon).

Quelles sont les propriétés de ces deux substances : lécithine et adrénaline.

La lécithine donne aux extraits de la couche corticale des propriétés antitoxiques et bactéricides; quant à l'adrénaline, elle nous intéresse beaucoup plus: aussi nous permettra-t-on de nous étendre davantage à son sujet.

L'adrénaline. Il y a quelque quinze ans, divers expérimentateurs s'aperçurent, presque simultanément, que les extraits aqueux des glandes surrénales possédaient un pouvoir vaso-constricteur extrêmement net (Strymonowicz et Cybulski, Oliver et Schaefer). A quelle substance était dû ce pouvoir? à la pyrocatéchine, substance qui donne, avec le perchlorure de fer, la même coloration verte que la couche médullaire des surrénales! On le crut d'abord (Mühlmann). Les recherches expérimentales ultérieures démontrèrent que cette opinion était erronée. Abel

isole l'épinéphrine, Furth, le suprarénine, mais leurs conclusions ont été disoutées et on resta dans l'incertitude jusqu'au jour où Jockichi Takamine, s'étant, comme il le dit lui-même, intéressé à la question, réussit à préparer un corps stable et cristallisé, l'adrénaline.

Préparation. — Takamine s'est efforcé, pour isoler l'adrénaline, d'employer les mêmes procédés que pour l'obtention des alcaloïdes. En principe, voici son procédé. Le principe vaso-constricteur des capsules surrénales est soluble dans l'eau. Supposons qu'il possède des propriétés basiques. En versant dans cette solution, où il est peut-être contenu à l'état de sel, un alcali, on mettra en liberté l'adrénaline, en vertu de la réaction suivante :

Sel d'adrénaline + ammoniacque =adrénaline + sel d'ammoniacque.

C'est, en effet, ce qui se produit. L'addition à l'extrait aqueux, d'ammoniacque, de potasse ou de soude, détermine la précipitation d'un corps cristallin, qui n'est autre que l'adrénaline. Inutile de dire que, pour avoir cette substance à l'état de pureté, il est indispensable de lui faire subir une série de manipulations, d'ordre purement chimique, et dans le détail desquelles nous ne pouvons entrer ici,

Propriétés physico-chimiques. L'adrénaline est constituée par des cristaux blancs, peu solubles dans l'eau froide, légèrement solubles dans l'eau chaude, insolubles dans l'éther, l'alcool, le chloroforme. Elle donne, au papier de tournesol et à la phtaléïne, une réaction nettement alcaline. Elle se dissout dans les acides pour former des sels, dont certains peuvent être cristallisés. Elle fond à 205°,

pour se décomposer à 207. Ses solutions brunissent rapidement à l'air, si elles sont alcalines; lentement, si elles sont acides. L'adrénaline est très avide d'oxygène; c'est pourquoi elle réduit le perchlorure de fer qu'elle transforme en protochlorure, les sels d'or et d'argent, le ferro-cyanure et le bichromate de potasse. Par contre, elle ne donne pas les réactions habituelles des alcaloïdes. En somme, comme le dit la brochure à laquelle nous empruntons ces détails (1), l'adrénaline est un « composé organique et azoté, basique, fortement réducteur, renfermant un noyau pyrocatéchique ».

Propriétés physiologiques. 1) La plus importante peut être énoncée ainsi: administrée en injections intra-veineuses, *elle augmente considérablement la pression sanguine.* Cette augmentation est due à une *vaso-contraction* intense, sur le mécanisme de laquelle nous aurons à revenir. Jossierand a décrit ainsi le phénomène:

« Si l'on injecte par la veine une dose de 0 gr. 000016
« d'adrénaline par kilo d'animal, on voit la pression
« s'élever 3 ou 4 secondes après la fin de l'injection, la du-
« rée de l'injection étant environ deux secondes. La ligne
« d'ascension est assez brusque et elle atteint son maxi-
« mum vers la 45^e seconde après l'injection. On a alors un
« plateau d'une durée de trente secondes environ, puis la
« descente s'opère, et à la fin de la troisième minute on
« atteint la pression que l'on avait avant l'injection. A ce
« moment, et surtout si on a injecté une dose supérieure à
« 0 gr. 000016 par kilo, on a une hypotension qui peut al-

(1) Annales des Laboratoires Clin., juin 1904,

« ler de 1 à 7 centimètres de mercure et qui peut durer de
« une à quatre minutes. » L'action sphrygmogénique de
l'adrénaline est donc égale, comme durée, à son action va-
so-constrictive.

Chevalier arrive aux mêmes conclusions; Carnot et Jos-
serand démontrent que cette hypertension varie avec les
voies de pénétration: c'est-à-dire que l'adrénaline est par-
tiellement détruite lorsqu'on l'injecte a) par l'artère; b)
au niveau du muscle; c) au niveau du foie; d) au niveau
de la paroi intestinale. Injectée dans le tissu cellulaire
sous-cutané, l'adrénaline se montre à peu près inefficace.

L'hypertension artérielle produite par l'injection intra-
veineuse d'adrénaline est due à une action périphérique.

« En effet, si, sur un lapin, on sectionne les deux
« pneumogastriques et la moëlle cervicale au niveau de la
« 6^e vertèbre, l'excitation du bout supérieur du dépresseur
« ne modifie plus la pression, puisque toutes les con-
« nexions entre les centres vaso-moteurs et les vaisseaux
« du tronc et des membres sont détruites. Si, alors, on
« fait une injection intra-veineuse d'adrénaline, on voit
« immédiatement l'hypertension ordinaire se produire
« comme sur un animal sain et, bien entendu, l'excitation
« du dépresseur reste sans effet. C'est vraiment la preuve
« d'une action essentiellement périphérique. » (Livon).

Cette action périphérique a d'ailleurs été localisée en
différents endroits: cœur, ganglions sympathiques, appareil
musculaire des vaisseaux (Borusseau). Rappelons, pour
le préciser, que l'adrénaline, en applications locales, pro-
duit encore une vaso-constriction extrêmement rapide et
intense, et que ces propriétés ont été utilisées en chirurgie

spéciale: oto-rhino-laryngologie, ophtalmologie, chirurgie urinaire, etc., etc.

2.) L'injection intra-veineuse d'adrénaline, lorsqu'elle est faite à doses peu élevées, détermine l'apparition d'un *syndrome* bien étudié par M. Josué, et constitué essentiellement par trois éléments: lésions artério-scléreuses avec hypertrophie cardiaque, glycosurie, œdème aigu du poumon.

Nous mentionnerons d'abord les *lésions artério-scléreuses*, que l'on obtient, chez le lapin, en injectant tous les deux jours, dans la veine de l'oreille, 3 grammes d'une solution d'adrénaline au un millième. Ces lésions sont identiques à celles de l'artério-sclérose humaine spontanée. Elles peuvent être également produites par injections intratrachéales (Krebs, Lermoyer et Aubertin). Par contre, les injections sous-cutanées ne les réalisent que d'une façon exceptionnelle (Josué, Fischer, Krebs). Il est important de bien connaître les conséquences de l'intoxication expérimentale par l'adrénaline puisque, comme nous le verrons, on est parfois obligé, en pathologie humaine, de prescrire cette substance, d'une façon prolongée ou à fortes doses, et qu'il y a lieu, par suite, de redouter, dans ces cas, l'apparition d'une artério-sclérose à évolution rapide. Les auteurs ont beaucoup étudié le mécanisme de l'artério-sclérose due à l'introduction, dans l'organisme, de l'adrénaline. « On peut se demander si les lésions qu'elle cause
« sont les conséquences de l'hypertension artérielle que
« détermine l'injection de cette substance dans les veines...
« Mais on peut admettre aussi que l'adrénaline possède
« une action particulière sur la paroi artérielle. La sécré-

« tion des glandes surénales ne déterminerait-elle pas les « altérations athéromateuses, par une sorte de toxicité « élective, de nocivité spéciale pour les artères? » (Josué).

Pour résoudre cette question, il est indispensable de supprimer l'hypertension que détermine chaque injection intra-veineuse. C'est ce qu'ont essayé de faire plusieurs auteurs, mais les résultats auxquels ils arrivaient ont été contestés, jusqu'au jour où Desgrez et Chevalier montrèrent que la choline, injectée en même temps que l'adrénaline, à doses convenables, centralise l'action hypertensive de cette dernière substance. J. Teissier et L. Thévenet constatèrent que l'addition de choline à l'adrénaline n'empêche pas l'apparition des lésions athéromateuses. « L'action athéromatogène de l'adrénaline est donc indépendante de son action hypertensive » (Josué).

L'*hypertrophie cardiaque* accompagne souvent l'athéromatose expérimental. Elle porte principalement sur le ventricule gauche, parfois aussi sur le ventricule droit, et peut exister seule: « elle n'est donc pas, du moins dans « certains cas, consécutive à l'athéromatose artériel, mais ces « deux lésions relèvent de la même cause » (Josué).

La *glycosurie* est moins constante. Elle a été signalée, pour la première fois, par Bouchard et Claude. Blane, Josué, etc., l'ont également retrouvée. Par contre, Jossesraud, qui a analysé un grand nombre d'urines de chiens adrénalisés, n'a jamais pu trouver de glucose. Il y a réduction de la liqueur de Fehling, mais pas de déviation au polarimètre. La production de la glycosurie n'est donc pas nettement établie, mais il n'en reste pas moins vrai que l'adrénaline produit une modification des éléments

cellulaires du cœur et agit même sur le rein, en causant une albuminurie passagère, mais qui, souvent, peut être assez forte.

Enfin l'*œdème aigu du poumon*, qu'il est si difficile de reproduire expérimentalement, s'obtient presque constamment lorsqu'on introduit dans l'organisme une quantité considérable d'adrénaline (Bouchard et Claude, Josué).

3°) Les recherches les plus récentes ont encore établi la curieuse action qu'exerce l'adrénaline sur la *musculature oculaire*. L'instillation, dans un œil de grenouille énucléé, d'une solution étendue d'adrénaline, détermine une mydriase immédiate et prolongée: (réaction d'Ehrmann); cette réaction serait caractéristique et extrêmement sensible.

Ajoutons, à cette mydriase, la rétraction de la membrane nyctitante et l'hypertension du globe oculaire (Borussau, Lewandowski).

4°) Parmi les *actions moins importantes*, signalons le ralentissement du cœur, vraisemblablement corrélatif de l'hypertension artérielle, l'exagération de la fonction salivaire, la contraction des fibres musculaires de la vessie, de l'estomac, de l'intestin, de l'utérus. A doses faibles et répétées, les injections d'adrénaline produisent l'anémie (Løper), peut-être même de petites infections. Elles jouiraient, d'après Foisy, de propriétés antitoxiques assez nettes.

Toxicité. D'après Takamine, l'adrénaline est « non irritante, non toxique, non cumulative ». Cette opinion est peut-être un peu excessive. En réalité, il n'y a pas beaucoup de substances médicamenteuses aussi toxiques: Ba-

telli a trouvé que, chez le lapin, une dose de 0.01 par kilogr. en injection hypodermique, était toujours mortelle, chez le cobaye, la dose de 0.006 à 0.01, chez la grenouille, il faut arriver jusqu'à 1 gr. par kilogr. Chez le chien, la toxicité est très variable. Les phénomènes toxiques consistent surtout en dyspnée et en prostration. Il existe un affaiblissement de la sensibilité, des réflexes et des mouvements volontaires, une paralysie du train postérieur. Batelli attribue la mort à deux causes: l'œdème aigu du poumon et les trémulations fibrillaires du cœur. La première est la plus fréquente et, dans ce cas, la mort arrive au bout d'un quart d'heure. La seconde, provenant de doses plus fortes, amène plus rapidement la mort (au bout de 5 à 6 minutes), les trémulations fibrillaires du cœur se produisant, comme Batelli l'a constaté par examen direct de l'organe, lorsque la pression tend à revenir à la normale. A l'autopsie des animaux empoisonnés par l'adrénaline, on constate des lésions plus ou moins intenses de congestion. Le cœur est en systole, mais il n'est cependant pas vide et contient souvent des caillots noirs (Mousset).

En résumé:

L'adrénaline, introduite dans l'économie par la voie intra-veineuse, provoque une hypertension artérielle considérable, mais éphémère; à doses fortes ou répétées, elle peut déterminer des lésions artério-scléreuses, auxquelles s'associent fréquemment de l'hypertrophie du ventricule gauche, de la glycosurie et de l'œdème aigu du poumon. Concluons donc avec MM. Læper et Oppenheim, que, si

la substance corticale des surrénales jouit de propriétés antitoxiques et bactéricides, la substance médullaire exerce surtout son action sur la pression sanguine.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE EXPÉRIMENTALE

Brown-Séquard a démontré, le premier, il y a quelque quarante ans, que l'ablation totale des capsules surrénales détermine infailliblement la mort en un temps variant de quelques heures à quelques jours; la mort est précédée de symptômes caractéristiques, dont voici les principaux: affaiblissement à allures spéciales, bien plus profond que celui que provoque tout autre traumatisme expérimental; cette asthénie atteint un degré extrême: modifications respiratoires et circulatoires, conduisant à un état syncopal; troubles digestifs variés: anorexie, vomissements, parfois diarrhée profuse; hypothermie; troubles nerveux: délire et convulsions; mort subite par syncope ou mort lente par asphyxie.

Les mémorables expériences de *Brown-Séquard* ont été contestées par plusieurs auteurs, qui attribuèrent au traumatisme et aux réactions nerveuses les accidents observés, et la question reste indécise jusqu'au jour où *Langlois* réussit à montrer que les divergences constatées entre les auteurs « étaient imputables à l'imperfection des procédés de décapsulation employés, lesquels ne détruisaient pas fatalement tout le tissu glandulaire. Or, il put établir que la conservation des fonctions surrénales et la survie de l'animal, n'exigeaient qu'un onzième du poids total des glandes surrénales..., d'autre part, d'un

« grand nombre d'expériences faites sur le cobaye, le lapin, le chien, il conclut que :

« après l'ablation d'une seule capsule; les animaux ne
« présentent aucun trouble ou, quelquefois, un simple
« amaigrissement qui ne persiste pas, la capsule conservée
« devenant le siège d'une hypertrophie compensatrice;
« après la destruction partielle de deux capsules, l'effet
« est proportionnel à la quantité de tissu détruit: nul, minime ou mortel.

« Après la destruction totale, la mort survient dans un
« délai de douze heures: immédiatement après l'opération, les animaux s'affaiblissent graduellement; ils s'engourdisent progressivement, et, un peu avant la mort,
« on voit survenir une parésie qui devient bientôt une
« paralysie complète des membres postérieurs; l'animal
« ne retire pas ses pattes, quand on les étend; la sensibilité est pourtant conservée, bientôt, le train antérieur
« se paralyse à son tour, l'animal tombe sur le flanc et
« devient dyspnéique; l'amplitude des mouvements thoraciques s'affaiblit et les animaux meurent de paralysie
« des muscles respiratoires. Parfois, on note des secousses
« convulsives avant la paralysie. »

Il est aisé, dit M. le D^r Sergent, auquel nous empruntons ces quelques lignes, de retrouver dans le tableau de ces accidents, les signes de la suppression des deux grandes fonctions surrénales: les modifications de la respiration et de la circulation, l'état syncopal relèvent de la suppression de la fonction antitoxique; la paresse musculaire, l'amaigrissement, les vomissements, la diarrhée, appartiennent à l'abolition de la fonction antitoxique;

quant à l'hypothermie et même à la dyspnée, elles peuvent être mises indifféremment au compte de l'un et de l'autre.

En somme, l'ablation des capsules surrénales est constamment suivie, lorsqu'elle est suffisamment complète, de troubles mortels que l'on doit attribuer, non au traumatisme, ni aux troubles nerveux, mais à une *insuffisance capsulaire aiguë*.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE HUMAINE

M. le D^r Sergent a eu l'idée, il y a une dizaine d'années, de rattacher à l'insuffisance surrénale certains syndrômes dont la signification n'avait pas encore été suffisamment précisée; et toutes les recherches ultérieures ont confirmé les vues de ce savant et montré que nombre d'accidents, soit primitifs, soit consécutifs à une infection ou à une intoxication, relevaient, en réalité, d'une insuffisance capsulaire plus ou moins aiguë, plus ou moins complète, plus ou moins durable. Ainsi la pathologie s'est enrichie d'un nouveau chapitre, et, par un juste hommage, on a convenu de désigner sous le nom de *syndrome de Sergent*, ces phénomènes d'insuffisance surrénale isolés, pour la première fois, par cet auteur. De ces notions théoriques découlent d'importantes conséquences: si certains accidents sont dus à l'insuffisance surrénale, rien de plus logique, pour les améliorer, que de prescrire l'opothérapie surrénale. Nous aurons à exposer les brillants résultats qu'à donnés cette méthode. Mais, avant, nous voudrions étudier sommairement les principaux symptômes qui, chez l'homme, caractérisent l'insuffisance surrénale.

Ces symptômes sont assez nombreux. On peut, toutefois, les répartir en plusieurs catégories :

1°) *Troubles circulatoires.* a) Le plus important est l'hypotension artérielle. Le pouls est « petit, faible, dé-
« pressible, ondulant, parfois intermittent, souvent rapi-
« de. Il varie d'un moment à l'autre, attestant l'équilibre
« instable de la circulation. Au moindre effort survien-
« nent des palpitations » (Sergent). Dans les cas où
l'insuffisance surrénale évolue d'une façon aiguë, la pres-
sion artérielle peut baisser dans des proportions invrai-
semblables: de 14 à 15 cm. d'Hg. chez l'adulte (au Po-
tain), elle peut tomber à 11, 10, 9 et même moins chez
l'enfant, de 10 à 13 (au sphygmo-signal de Vaquez, chif-
fre normal d'après P. Nobécourt), elle peut tomber à 7,
comme dans ces cas observés par cet auteur en collabora-
tion avec M. G. Paiseau. Cette hypotension artérielle
s'explique aisément. Elle exprime la diminution de la
fonction antitonique des surrénales; ou, si l'on pré-
fère, elle indique que les glandes surrénales sécrètent une
adrénaline moins abondante ou moins active qu'à l'état
normal.

b) L'hypotension artérielle rend compte d'un signe dé-
couvert par le D^r Sergent, et désigné par lui sous le nom
de *ligne blanche surrénale*. « Cette ligne, dit M. Sergent,
« est en quelque sorte l'inverse de la raie rouge méningi-
« tique; pour la provoquer, il suffit de frôler légèrement
« la peau de l'abdomen avec un objet moussé, avec la
« peau du doigt, par exemple, sans gratter et sans exer-
« cer une pression trop forte; au bout de quelques ins-
« tants, on voit apparaître sur le trajet qu'a suivi le

« doigt, une raie blanche assez large, qui s'accentue de plus en plus, puis demeure stationnaire plus ou moins longtemps, parfois 3 à 4 minutes et s'efface peu à peu ». La valeur diagnostique de cette ligne a été contestée (Bernard, Le Clerc, de St-Lô). A tort, semble-t-il, comme le montrent les considérations suivantes: a) la ligne blanche accompagne constamment les autres signes caractéristiques de l'insuffisance surrénale: b) elle disparaît lorsque la tension artérielle remonte, soit spontanément, soit sous l'influence de l'opothérapie (ou de l'administration d'adrénaline); c) elle manque constamment chez les malades adultes dont la pression artérielle est supérieure à 13 cm. d'Hg.; MM. Sergent et Ribadeau-Dumas l'ont vu manquer chez des Addisoniens dont la tension artérielle était de 19 cm. d'Hg.; d) inversement, dès que la tension artérielle baisse au-dessous de 13, elle apparaît, et elle est d'autant plus nette, que l'hypotension est plus marquée; e) lorsqu'elle apparaît avec ses caractères précis, au cours d'une intoxication ou d'une infection, elle s'associe toujours à l'asthénie et à l'hypotension artérielle. Cette ligne blanche peut être, en effet, considérée comme la conséquence du spasme capillaire réflexe: dans l'insuffisance surrénale, il y a hypotension artérielle, et, par suite, vasodilatation périphérique: l'excitation mécanique produite par le frôlement de la peau, provoque la vaso-constriction réflexe et l'apparition de la ligne blanche.

c) *Les tendances au collapsus et à la syncope, la mort subite* qui ont été si fréquemment notées dans l'insuffisance surrénale s'expliquent, elles aussi, par l'hypotension artérielle, et elles ont d'autant plus de chances de se pro-

duire que cette hypotension est plus marquée. De même, la *tachycardie paralytique* (Chauffard), l'*arythmie*, parfois extrême, et alors s'accompagnant de crises d'angoisse précordiale extrêmement douloureuses. Ces accidents conduisent rapidement au collapsus et le malade succombe dans le coma, ou bien ils affectent surtout une tendance syncopale. Ils peuvent s'amender après quelques heures ou quelques jours; la maladie reprend alors son cours normal. En général, ils indiquent l'imminence d'un dénouement fatal. Le syncope cardiaque peut également survenir d'emblée (Sergent).

d) Enfin, l'*hypothermie* est liée, elle aussi, à l'hypotension artérielle et s'observe surtout dans les syndrômes lents d'insuffisance surrénale. Elle explique l'extrême sensibilité au froid des addisoniens et l'impossibilité où ils sont, le plus souvent, de se réchauffer. L'hypothermie est d'autant plus marquée que le cachexie progresse. Exceptionnellement, l'insuffisance surrénale aiguë s'accompagne de fièvre, comme l'ont signalé Sher et Gilbert et Grenet: il est logique d'admettre, avec Sergent, que, dans ces cas, il existe une cause d'hyperthermie indépendante de la lésion capsulaire, bien qu'on puisse supposer, avec Gilbert et Grenet, que l'hyperthermie est sous la dépendance de causes analogues à celles qui le provoquent parfois dans l'insuffisance hépatique aiguë. Cet abaissement de la température « marche de pair avec l'hypotension artérielle et la tendance au collapsus cardiaque; il relève de la même interprétation physiologique; on le retrouve dans le syndrome de l'insuffisance capsulaire expérimentale ». (Sergent).

2°) *Les troubles digestifs* sont constants. Ils consistent,

tantôt en *anorexie*, d'abord intermittente, élective, puis bientôt complète, tantôt en *vomissements* fréquents, d'abord intestinaux et muqueux, puis alimentaires, parfois incessants, incoercibles. La *constipation* est habituelle, sauf chez l'enfant, où elle est remplacée par de la *diarrhée*. Dans certains cas, on voit survenir des *syndrômes péritonéaux*, caractérisés par des vomissements violents, de la diarrhée profuse, des douleurs abdominales intenses, et faisant alors songer, suivant les circonstances, à une intoxication aiguë, à une attaque de choléra, à une péritonite par perforation. Ces divers troubles digestifs sont dus à l'insuffisance de la fonction antitoxique; avec les troubles nerveux et généraux que nous allons décrire, ils constituent le *syndrome cortical* de l'insuffisance surrénale, tandis que les troubles circulatoires, liés à l'insuffisance de la fonction toni-vasculaire en constituent le *syndrome médullaire* (Léper et Oppenheim).

3° *Les troubles nerveux* occupent, eux aussi, dans l'histoire de l'insuffisance surrénale, une place extrêmement importante. Ils peuvent affecter des allures très diverses. a° *Encéphalopathies*. On sait que, dans les dernières phases de la maladie d'Addison, « le sujet progressivement affaibli, s'enfonce peu à peu dans un état demi-somnolent » qui aboutit, plus ou moins rapidement à la prostration « complète... Cet état de demi-sommeil constant, tantôt calme et tranquille, tantôt entrecoupé de rêvasseries, de cauchemars, de subdelirium continu, aboutit tôt ou tard « au coma » (Sergent). Dans quelques cas, on note même des accidents aigus, caractérisés par une céphalée intense, des convulsions généralisées, surtout chez les en-

fants, une agitation extrême avec délire et fièvre. Cette encéphalopathie aiguë peut survenir d'emblée ou apparaître au cours d'un syndrome d'insuffisance lente. b) L'*asthénie* constitue, pour toute insuffisance surrénale aiguë, subaiguë ou chronique, le symptôme dominant. Elle est surtout nulle, comme on sait, dans la maladie d'Addison. « Redoutant le moindre effort, impuissant d'ailleurs « à le fournir, conscient, mais n'ayant plus la force de « vouloir, ni la volonté d'agir, le malade n'est plus qu'un « être inerte, dépourvu de toute activité physique ou morale. Plus ou moins rapidement, il s'enfonce dans un « demi-sommeil permanent, sans cesse enfoncé sous sa « couverture, ne répondant que mollement et faiblement « aux questions qui lui sont adressées, n'acceptant que de « mauvaise grâce les aliments qui lui sont présentés. Il « semble redouter le surcroît de fatigue que le moindre effort lui réserve » (Sergent). Cette asthénie, si caractéristique, procède directement de l'insuffisance surrénale, comme l'ont montré les recherches, déjà citées, de Brown-Séquard, d'une part, d'Abelous et Langlois, de l'autre. D'ailleurs, tout récemment, on a reconnu (Dupaigne), que les tracés pris à l'ergographe de Mosso, sur les addisoniens asthéniques, présentaient des caractères identiques à ceux que fournissent les animaux décapsulés. Dans l'insuffisance surrénale aiguë, ce qu'on note, surtout, c'est une dépression brutale, une prostration subite, qui a frappé tous les auteurs. c) Il y a quelquefois des *troubles sensitifs*: hyperesthésie généralisée; douleurs localisées à la région lombaire, à l'épigastre ou dans les hypocondres, souvent limitées à un point précis qui correspond à l'extrémité de

la 12^e côte (Martineau), parfois irradiées vers le thorax ou les épaules — ou diffuses, continues ou intermittentes, vives ou sourdes. De ces douleurs, les unes, au moins, celles qui sont subites et atroces doivent, selon toute vraisemblance, être rattachées à l'insuffisance capsulaire, tandis que les autres sont peut-être dues à l'irritation des plexus nerveux péri-capsulaires. d) Les *paralysies* sont exceptionnelles: signalons cependant l'incontinence d'urine, quelquefois observée chez l'enfant, les paralysies des muscles respiratoires et les syncopes cardiaques, cause de mort si fréquente au cours des lésions surrénales. c) Enfin, on a quelquefois signalé des troubles *oculo-pupillaires et oculomoteurs*: instabilité pupillaire, photophobie, douleur à la pression des globes oculaires, strabisme (Sergent).

4° *Troubles généraux*. En dehors de l'*hypothermie*, déjà mentionnée, nous indiquerons surtout le *ralentissement des échanges*: les urines sont peu abondantes; elles peuvent contenir des produits pathologiques: urobiline, indican, acide taurocholique et acides gras; l'albumine apparaît à la période cachectique; de même la neurine. Certains auteurs ont trouvé une augmentation du coefficient urototoxique. Les *altérations du sang* ne sont pas moins marquées. Nombre de symptômes sont la conséquence de l'anémie: tels sont les troubles menstruels, les bourdonnements d'oreille, l'amblyopie, les vertiges; de même, certains signes physiques: souffles extra-cardiaques, bruit de diable vasculaire. Les globules rouges sont presque toujours très diminués. La formule leucocytaire est encore mal connue. Quant à la teneur du sang en hémoglobine, elle est diversement appréciée: diminuée pour Variot, elle est

normale pour Erb et reste assez considérable jusqu'aux dernières périodes pour Tschirkoff. L'*amaigrissement* s'observe surtout dans les formes lentes, de même la *cachexie*. Quant aux *troubles respiratoires*, abstraction faite des complications intercurrentes, ils ne figurent que très accessoirement dans la séméiologie des capsules surénales. Signalons toutefois les phénomènes asphyxiques, dus soit au collapsus cardiaque, soit à la paralysie des muscles respiratoires, soit encore à une dyspnée *sine materia*, plus ou moins analogue à la dyspnée urémique.

Dans cette description, nous n'avons rien dit, on le voit, de la mélanodermie. C'est qu'il est surabondamment prouvé aujourd'hui qu'elle ne dépend pas de l'insuffisance capsulaire, mais de l'irritation des plexus nerveux péricapsulaires. Il en est de même des douleurs des syndrômes chroniques et de certains cas de mort subite, d'origine réflexe.

Les différents symptômes que nous venons de décrire, peuvent se grouper de façon à constituer des syndromes que l'on distingue en syndrômes *lents* et en syndrômes *aigus*. Nous ne ferons ici que mentionner les syndrômes lents que représente surtout la maladie d'Addison. C'est que cette affection relève, non seulement d'une insuffisance capsulaire à marche chronique, mais encore et surtout d'une irritation péricapsulaire. C'est à cette dernière qu'il faut attribuer la mélanodermie qui, comme on le sait, a valu son nom à la maladie bronzée, de telle sorte que, dans le déterminisme de la maladie d'Addison, il y a lieu d'envisager séparément deux ordres de lésions: les

lésions capsulaires qui expliquent l'asthénie, l'hypotension artérielle, les troubles digestifs, la cachexie, et la lésion péricapsulaire dont dépend la mélanodermie.

Entre les syndrômes lents, dont le type est représenté par la maladie d'Addison, et les syndrômes aigus que nous allons décrire, il convient de réserver une place aux *syndromes subaigus* constitués par un ensemble de symptômes susceptibles de varier d'un cas à l'autre, dans leur groupement, mais qui, tous, sont signe d'insuffisance surrénale pure: les vomissements, la diarrhée cholériforme, l'asthénie progressive et rapide, l'anémie, l'amaigrissement, l'hypothermie, l'hypotension artérielle, la tachycardie, le collapsus, la syncope.

Dans ces cas, dit M. Sargent, l'insuffisance surrénale est plus hâtive, plus rapidement complète que dans les formes lentes; elle se termine en quelques semaines, soit par la cachexie progressive, soit du fait d'accidents aigus terminaux, soit par la mort subite.

Les syndromes *d'insuffisance surrénale aiguë* correspondent à la diminution brusque ou à la suppression complète des fonctions surrénales. Mentionnés, dès 1893, par Ewald, ils ont été bien décrits par Sargent et Bernard, pour lesquels ils sont constitués par les éléments suivants: douleur lombaire et abdominale, parfois atroce, — anorexie, vomissements fréquents, répétés, souvent incoercibles, bilieux, verdâtres, porracés, diarrhée ou constipation, — abaissement avec prostration, hypothermie, petitesse du pouls, hypotension artérielle, et ligne blanche surrénale, refroidissement des extrémités et cyanose, tendances au collapsus, ou, plus rarement, agitation avec délire

et fièvre, — parfois céphalée, attaques épileptiformes ou apôtectiformes, suivies de coma.

Mais, presque toujours, le début est brusque, annoncé par des douleurs abdominales, des crampes généralisées, arrachant des cris au malade, et s'accompagnant de vomissements incoërcibles avec ou sans diarrhée; la peau se couvre de sueurs visqueuses, les extrémités se refroidissent, l'hypothermie s'accroît, le pouls faiblit, et, si le malade ne succombe pas dans le collapsus ou dans la syncope, il meurt subitement à l'occasion d'une crise paroxystique, ou encore en s'asseyant simplement dans son lit, dans un moment d'accalmie (Sergent). Ces accidents font souvent penser à une intoxication, et, dans une observation déjà ancienne, cet auteur resta persuadé qu'il s'agissait d'une intoxication, jusqu'au moment où l'autopsie vint lui démontrer qu'il avait en réalité à faire une destruction presque complète des capsules surrénales.

Dans d'autres cas, les accidents consistent en sensibilité douloureuse du ventre à la palpation, accompagnée de vomissements et de constipation. Ces faits ont été décrits par Ebstein, sous le nom de syndrômes péritoniques spéciaux à la maladie d'Addison. Cet auteur la considérait comme étant la conséquence d'un trouble nerveux et la comparait aux crises gastriques du tabes; en réalité, ils sont fonction d'insuffisance capsulaire aiguë et, depuis la description d'Ewald, un grand nombre d'observations analogues ont été citées.

Il y a des cas, comme celui d'Ewald, où le malade est entré à l'hôpital avec tous les signes d'une appendicite, et qui succombe au milieu d'accidents péritonéaux aigus,

alors que l'autopsie nous montre que des lésions péritonéales insuffisantes; d'autrefois, c'est une femme qui vient se faire opérer d'une annexite et qui meurt presque subitement trois jours après, dans le collapsus.

Dans l'observation de Hegford, une jeune fille de 14 ans mourut en quelques heures, à la suite de symptômes tels qu'on porta le diagnostic de choléra sec. D'autres fois, les phénomènes observés ressemblent à ceux qui caractérisent les entérites cholériformes, évacuations alvines incessantes, diarrhée, avec grains riziformes, hypothermie, mort dans le collapsus.

M. Margent a rapporté deux cas où les accidents avaient simulé la méningite. Dans le premier, on nota une attitude en chien de fusil, de l'instabilité pupillaire, de la photophobie, de la douleur à la pression des globes oculaires, de l'hyperesthésie cutanée, de la céphalée; à l'autopsie, on constata l'absence complète de toute méningite et par contre l'existence de lésions surrénales, très avancées, dans le second cas, l'association de vomissements, de la constipation et de la prostration à l'attitude en chien de fusil, à l'agitation, au délire et au coma ultime, pouvaient, dans une certaine mesure, faire penser à la méningite; ici encore il s'agissait de surrénalité.

D'autrefois, les syndromes surrénaux aigus empruntent la symptomatologie de l'attaque d'apoplexie. D'autres fois encore, ils peuvent être confondus avec une crise de collapsus.

Nous venons de décrire la forme qu'affectent le plus souvent les syndromes aigus; à côté d'eux, il existe une forme aiguë, foudroyante, caractérisée par la mort su-

bite. Celle-ci peut, en effet, être l'unique manifestation des lésions capsulaires. En pareil cas, les lésions constituent de véritables surprises d'autopsie. Telle est l'observation de Davey, ayant trait à une femme de 19 ans, qui mourut subitement à la suite d'un accouchement à terme, et surtout les observations de Binot, de Shar, dans lesquelles un traumatisme opératoire dans l'une, accidentel dans l'autre, eût pu, à priori, être incriminé. Il faut donc savoir que les lésions destructives des capsules surrénales peuvent être inscrites au nombre des causes de mort, survenant subitement, en pleine santé apparente.

Mais les accidents que nous venons de décrire peuvent s'observer dans deux conditions différentes; ou bien ils sont primitifs, ou bien ils sont secondaires. Ces derniers peuvent assurément, survenir à la dernière période d'une maladie d'Addison où ils ont, depuis longtemps, été décrits. Les autres succèdent à une intoxication ou à une infection: ce sont, de beaucoup, les plus intéressants et, comme nous allons tâcher de le démontrer, la plupart des accidents qui constituent les formes dites malignes ou graves des maladies infectieuses, s'expliquent par une insuffisance surrénale aiguë, fonctionnelle ou organique.

§ III. — DIPHTÉRIE GRAVE ET INSUFFISANCE SURRÉNALE

Nous avons vu, dans notre premier chapitre, que, dans des divergences apparentes, les descriptions que les classiques consacrent aux formes diverses de la diphtérie, étaient à peu près toutes identiques. Dans toutes, en effet, on retrouve les symptômes que nous avons appris à con-

sidérer comme caractéristiques de l'insuffisance surrénale. C'est ainsi que les troubles digestifs occupent une place prépondérante dans la symptomatologie de ces formes malignes, et il est exceptionnel que les observations ne mentionnent pas l'anorexie, les troubles fonctionnels de l'intestin, quelquefois les douleurs abdominales et surtout les vomissements. On sait que la présence ou, pour mieux dire, l'apparition de ce dernier symptôme, au centre d'une angine diphtérique, suffit, presque à lui seul, à faire porter le diagnostic de diphtérie maligne et à faire réserver le pronostic. On ne connaît, en effet, que deux ou trois cas où la guérison est survenue malgré l'apparition des vomissements.

Il en est de même des troubles circulatoires. Depuis Trousseau jusqu'à Marfan, tous les auteurs insistent, à l'envi, sur le teint plombé des malades, sur leur pâleur cireuse, sur l'hypotension artérielle qu'ils présentent, et, particulièrement sur les troubles cardiaques: embryocardie, arithmie, tachycardie, dilatation aiguë du cœur, phénomènes d'asystolie, tendance au collapsus, à la syncope et à la mort subite.

De même, les troubles nerveux sont fréquents: sans parler des paralysies, ni des troubles oculaires, les sujets atteints de diphtérie grave sont souvent plongés dans une prostration extrême: asthéniques, abattus, indifférents à tout, incapables du moindre effort, et, dans les cas funestes, il ne sortent de cet état que pour tomber dans le coma. Nous retrouvons là tous les éléments du syndrome de l'insuffisance surrénale aiguë et la chose s'explique, quand on se rappelle avec quelle fréquence, aussi bien dans la

diphthérie expérimentale que dans la diphthérie humaine, les capsules surrénales sont le siège de lésions hémorragiques ou simplement congestives. Il y a donc application à la diphthérie de la loi générale que le D^r Sergent avait formulée, dès 1902, lorsque, rapportant un cas de pneumonie alcoolique terminé par la mort subite, il écrivait : Je n'hésite pas, pour ma part, à présenter cette observation comme un exemple de mort subite par surrénalité aiguë au cours d'une pneumonie et à la considérer comme une ébauche de la séméiologie des lésions capsulaires déterminée par les maladies infectieuses » et, plus loin, le même auteur écrit (*Presse médicale*, 1^{er} août 1902) les lignes suivantes que nous reproduisons textuellement :

« Les maladies infectieuses peuvent intervenir dans la
« production du syndrome de l'insuffisance capsulaire de
« deux façons différentes, suivant que les capsules surré-
« nales étaient saines jusque-là, ou suivant qu'elles
« étaient déjà atteintes de lésions chroniques, en voie
« d'évolution. Dans le premier cas, la maladie infectieu-
« se, en déterminant la surrénalité aiguë, fait naître l'in-
« suffisance capsulaire. Dans le second cas, le mécanisme
« est plus complexe : il convient de rechercher si cette
« insuffisance, jusque-là latente, résulte de lésions aiguës,
« surajoutées, ou surrénales, ou si elle n'est que la consé-
« quence de l'impuissance des surrénales altérées à ac-
« complir un travail antitoxique exagéré.

« L'expérimentation et l'histologie pathologique ont
« établi que les maladies infectieuses provoquaient ou
« tout au moins pouvaient provoquer dans les capsules
« surrénales des lésions aiguës, plus ou moins profondes.

« Ces constatations autorisent à penser que la fonction
« surrénale est, en pareil cas, sérieusement compromise,
« sinon radicalement abolie; que, par suite, l'insuffisan-
« ce surrénale qui en résulte, relative ou absolue, ajoute
« ses effets à ceux de la toxi-infection primitive et cau-
« sale. Mais les surrénalites aiguës n'ont guère d'histoire
« clinique: le syndrome de l'insuffisance capsulaire s'y
« trouve, en quelque sorte, noyé dans l'ensemble des symp-
« tômes propres à la toxi-infection, au cours de laquelle
« il éclate. Il est permis cependant d'espérer qu'une con-
« naissance exacte et précise des éléments constitutifs de
« ce syndrome permettra de le dépister. »

En résumé, si l'on tient compte des notions introduites récemment dans la science, grâce surtout aux travaux de M. E. Sergent, on peut dire que, si les diphtéries malignes sont causées par l'hyperintoxication, l'hyperintoxication agit sur l'organisme par l'intermédiaire de l'insuffisance surrénale. Il serait d'ailleurs excessif de penser que les capsules surénales sont seules en cause. Les recherches récentes de Rénon et Arthur Delille, la thèse de M. Rousselet, les cliniques récentes de M. le professeur Hutinel, les articles de M. P.-E. Launois ont attiré l'attention du monde savant sur l'hypophyse. Nous savons, actuellement, que les extraits hypophysaires sont susceptibles, dans certaines dothiénenteries graves, de relever notablement de la tension artérielle. Il n'est pas illogique d'admettre que d'autres glandes à sécrétion interne: corps thyroïdes, glandes parathyroïdes, surrénales accessoires, restes des thymus, etc., interviennent aussi, mais nous ne possédons, sur ces faits, aucune donnée certaine. De telle

sorte que nous pouvons résumer en une formule simple toutes les notions développées dans ce chapitre :

Les diphtéries malignes ne reconnaissent qu'une cause : l'hyperintoxication ; leur pathogénie est également univoque et se résume, presque tout entière, au seul mot d'insuffisance capsulaire.

CHAPITRE II

THÉRAPEUTIQUE

La thérapeutique des diphtéries malignes se réduisait jadis à quelques applications locales caustiques ou émollientes. Puis, quand, sous l'influence des idées professées d'abord par Trousseau, puis par M. E. Gaucher, on eut compris tout le rôle que jouait, dans le déterminisme de ces accidents, l'intoxication générale, on songea à lutter contre elle par l'administration de toniques: vin de quinquina, acétate d'ammoniaque, sérum, depuis les belles découvertes de Roux. Enfin, actuellement, grâce aux notions acquises sur le fonctionnement des glandes à sécrétion interne, on s'efforce de suppléer à l'insuffisance surrénale en prescrivant l'apothérapie surrénale.

I. — *Traitement locaux.* Nous n'en dirons qu'un mot. Les *compresses chaudes*, recouvertes de taffetas-chifon, appliquées sur le cou, et renouvelées toutes les deux ou toutes les trois heures, peuvent être recommandées

dans tous les cas. Les *grands lavages de gorge*, avec l'hypochlorite de soude (deux cuillerées à bouche pour un litre d'eau), ou, mieux encore, avec l'eau oxygénée (50 gr. par litre, 2 par jour) donnent également de bons effets. On pourra aussi, mais sans en attendre des résultats extraordinaires, faire succéder aux malades des pastilles de sérum desséché.

II. — *Sérothérapie*. De l'avis de tous, le sérum est indispensable, mais, notons bien la condition, il faut l'*injecter d'emblé à de hautes doses*. On voit, à chaque instant, des médecins instruits, distingués, et dont certains ont même été attachés, il y a quelque dix ans, à un service de diphtérie, avoir en quelque sorte peur du sérum et l'injecter à doses homœopathiques: 10 cc., le premier jour, 5 le troisième, et 5 le quatrième. C'est là une grave erreur, et qui a certainement coûté la vie à bien des malades. En cas de diphtérie maligne, le sérum doit être injecté à doses massives; on devra injecter, chez un enfant de 5 à 7 ans, par exemple, 40 à 50 cc., le premier jour, autant le second et le troisième, et, après, plus ou moins, suivant que l'état, tant général que local, se sera aggravé — ou, au contraire amélioré. Des doses de 2, 3, 400 gr. n'ont rien d'extraordinaire, et il faut bien savoir que, si elles ne sauvent pas toujours les malades, il est du moins plus que démontré que, traités par des doses insuffisantes, ceux-ci succombent presque infailliblement.

Reprenons en détail ces différentes propositions:

1°) *Le sérum doit être injecté aussitôt que possible*. C'est là une vérité élémentaire et qui, pourtant, a besoin d'être rappelée. Il n'y a pas de semaine que l'on n'assiste

aux événements suivants : un médecin instruit est appelé pour un enfant qui souffre de la gorge ; il fait le diagnostic de diphtérie, mais il n'ose exprimer aux parents les craintes qui l'assaillent. Il attend... un jour, deux jours se passent avant qu'il ose agir. Et, pendant ce temps, le mal fait des progrès, l'intoxication générale s'étend. Et quand il se décide à injecter du sérum il est souvent trop tard. Ainsi le médecin a perdu la partie qu'il pouvait, qu'il devait gagner. Et pourquoi ? parce qu'il a eu peur d'un mot. La *chose* ne l'a pas effrayé, mais le *mot* n'a pu sortir de ses lèvres.

Reconnaissons d'ailleurs que l'état d'esprit du public est tel qu'il faut beaucoup de fermeté pour pouvoir agir autrement. Dès qu'on parle d'injection du sérum, même en recourant à des subterfuges, même en annonçant que ce n'est qu'à titre préventif, pour empêcher une angine banale de se transformer en angine diphtérique, les parents s'écrient : « Mais est-ce bien utile ? est-ce indispensable ? Car on dit que le sérum donne des paralysies, de l'albuminurie, etc., etc.. » Inutile d'essayer de leur faire comprendre que les paralysies diphtériques ont été décrites par Arétée de Cappadoce, quelque vingt siècles avant la découverte du sérum par Roux et ses collaborateurs, et qu'il en est à peu près de même pour l'albuminurie. Leur siège est fait. Et, si l'on n'impose pas, sans discussion, sa manière de voir, on court au devant des pires catastrophes.

1° Il faut encore avouer que si le sérum ne donne pas de paralysies, il occasionne parfois des accidents assez inquiétants (voir observation II). Les arguments des abs-

tentionnistes ne sont donc pas tout à fait sans valeur. N'empêche qu'entre le danger d'accidents sérieux, d'ailleurs hypothétiques et contingents, et le danger fatal, imminent, inéluctable de la diphtérie maligne, il n'y a pas à hésiter : il faut injecter, et injecter au plus tôt. Contrairement au proverbe, dans le doute, ne nous abstenons pas. Si ce n'est pas la diphtérie, il y a environ 50 chances sur 100 pour qu'il n'y ait aucun accident sérieux, 45 chances pour que ces accidents apparaissent, mais sous une forme légère, et 5 au plus pour qu'ils revêtent une forme grave. Si c'est la diphtérie, on ne se reprochera jamais d'avoir injecté trop tôt, puisque, comme l'a fait remarquer M. Marfan, depuis le sérum, on ne voit plus de diphtérie bénigne se transformer en diphtérie grave.

2°) *Le sérum doit être injecté à hautes doses.* Tous les auteurs compétents sont d'accord sur ce point. MM. Barbier et Lobligois, dès 1901, à propos d'une épidémie d'angines diphtériques graves, écrivaient :

« Dans tous les cas, nous avons eu recours avec succès
« et toutes les fois que cela a été nécessaire, à des inocu-
« lations de sérum antidiphtérique répétées aussi souvent
« que les indications le demandaient, de telle façon que
« certains enfants ont reçu, en quelques jours, des doses
« de sérum allant jusqu'à 80, 90 et même 140 cc., sans
« que nous ayons jamais eu aucun accident. Il faudra donc
« dans des cas semblables s'éloigner de la maxime classi-
« que qui fixe la dose de sérum d'après l'âge de l'enfant et
« lui substituer la méthode des inoculations à doses plus
« fortes et répétées aussi souvent que cela sera néces-
« saire ».

M. Molinié, élève de M. Barbier, dans une thèse qui date de 1901, définit ainsi la sérothérapie intensive :

« Ce mode de traitement consiste à proportionner la dose
« de sérum, non à l'âge de l'enfant ; mais à la gravité de la
« maladie, c'est-à-dire, pour nous, à la valeur des stig-
« mates de l'intoxication diphtérique, que cette intoxica-
« tion soit due à la diphtérie pure ou la diphtérie asso-
« ciée. La notion d'association n'a ici de valeur que par
« ce qu'elle indique l'augmentation de virulence du
« Lœffler. A une intoxication plus forte on oppose donc
« une dose antitoxique plus forte, et l'augmentation de
« la dose se fait d'emblée. Dans nos cas, l'inoculation
« initiale a rarement été inférieure à 40cc. même pour
« deux années d'âge. La dose totale injectée a pu s'éle-
« ver à 80, 130, 160 cc. sans qu'on ait observé aucun acci-
« dent attribuable au sérum ».

Le même auteur relate, à l'appui de ces conclusions, quelques observations topiques dont on trouvera ultérieurement les plus intéressantes. Sur sept cas rapportés par M. Molinié, cinq ont parfaitement guéri. L'amélioration porte sur l'état général, l'asthénie nerveuse et la circulation, c'est-à-dire sur les stigmates de l'intoxication diphtérique. Elle est d'autant plus marquée que la première injection a été faite plus tôt. Enfin, dans aucun des cas terminés par la guérison, on n'a eu à déplorer les accidents paralytiques tardifs si fréquents dans les formes graves. On sait que Comby, Netter, Aubertin, d'autres encore ont affirmé l'efficacité de la sérothérapie dans les paralysies diphtériques. La sérothérapie constituerait donc pour elles un traitement aussi utile à titre préventif qu'à

titre curatif. Notons que les doses indiquées par M. Molinié seraient considérées comme faibles aujourd'hui, et qu'elles peuvent, sans inconvénient, être dépassées dans les cas graves où il faut aller vite.

M. Marfan rappelle d'abord que, en se fondant sur les expériences de laboratoire, MM. Perini et Louis Cruveilhier ont avancé que la voie veineuse est celle qui permet de faire produire au sérum son maximum d'effet utile, au moins chez l'animal. En est-il de même chez l'homme? C'est ce qu'affirment certains auteurs (Selve, Gagnoni, Zamboni, Cairns et Mongour). Mais M. Richardière n'a obtenu aucun résultat en traitant la diphtérie maligne par les injections intra-veineuses. Il est donc prudent de réserver, jusqu'à nouvel ordre, son opinion sur ce sujet. Mêmes réflexions au sujet de l'injection sous-arachnoïdienne tentée dans quelques cas désespérés, par M. Marfan. Quant aux doses, voici le tableau que donne cet auteur, relativement aux diphtéries malignes:

De 0 à 1 an: 20 cc.

Après un an, 30 cc.

Chez les adolescents et les adultes, 40 cc.

On répètera l'injection au lendemain de la première et, avec une dose égale, quelquefois même, lorsque la situation paraît l'exiger, on injecte une certaine quantité de sérum 12 heures après la première. Le troisième jour, nouvelle injection, mais à doses moitié moindres. S'il y a lieu, on répètera l'injection une quatrième et même une cinquième fois avec des intervalles de 24 ou de 48 heures. Mais, « même dans ces cas, nous dépassons rarement la

« dose de 80 cc..., car, ce qui prime tout, c'est surtout la « date de la première injection ».

MM. Hutinel et Martin sont plus hardis. Ils débute*nt* par une dose massive de 40 cc., puis conseillent de renouveler tous les jours les injections, dans les premiers jours, jusqu'à la disparition des fausses membranes. On espace ensuite ces injections et on ne les cesse que vers le quinzième jour. « Quand on voit apparaître les symptômes « prémonitoires des accidents graves: irrégularité du « pouls, douleurs de l'abdomen, vomissements, il faut, « sans hésiter, redonner du sérum ».

Comme ces auteurs, nous croyons qu'il faut aller *largam manu*. Une observation que nous citerons plus loin montre en effet que, même chez le tout jeune enfant, les doses élevées de sérum sont bien supportées, et qu'elles donnent parfois de merveilleux résultats. Nous recommandons par suite, dans toute diphtérie maligne, les *injections aussi précoces que possible, et répétées autant de fois qu'il faudra de doses massives de sérum antidiphtérique*.

§ IV. — OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

Depuis quelque dix ans que l'on emploie la glande surrénale en thérapeutique, on est arrivé à des notions assez intéressantes sur la façon de prescrire les extraits de cette glande de la façon la plus avantageuse pour le thérapeutique,

Certains auteurs préconisent la *glande surrénale fraîche*. Mais sur quel animal la prélever? Marie conseille l'usage des glandes surrénales de veau et de mouton; cel-

les de bœuf, souvent malades, devront être écartées. L'âge de l'animal devra aussi entrer en considération, les animaux vieux, fatigués, surmenés, devront être rejetés, car leurs tissus sont très toxiques. Les capsules de chien semblent avoir une toxicité spéciale: il faut donc les proscrire soigneusement. M. Sargent recommande les glandes fraîches de veau, prises chaque jour aux abattoirs.

La glande surrénale a été introduite dans l'économie par *greffe sous-cutanée*, méthode inapplicable en pratique, et d'ailleurs dangereuse.

La *voie sous-cutanée* soulève elle-même trois objections: elles doivent être faites aseptiquement; elles nécessitent l'intervention du médecin; elles sont très douloureuses. Voici toutefois, à titre de curiosité, les formules que l'on trouve dans les auteurs:

1° Capsules surrénales de cobaye....	0 gr. 80
Eau bouillie	10 gr.
Chlorure de sodium	} a a..... 0 gr. 07
Sulfate de soude	

Triturez et laissez macérer 24 heures, puis filtrez sur papier stérilisé; 2 à 5 centimètres cubes (P. Langlois).

2° Capsules surrénales fragmentées..	10 gr.
à macérer dans:	
Glycérine à 30°	10 gr.
Eau bouillie contenant 25 gr. de sel	
mariné par litre	5 gr.

Laisser macérer une demi-heure, filtrer sur papier et stériliser au moyen de l'acide carbonique sous pression.

Diluer d'une quantité égale d'eau bouillie pour l'usage hypodermique.

La *voie rectale* peut être utilisée, surtout dans les cas d'intolérance gastrique: on emploie alors, ou bien des extraits déjà solubilisés par la pepsine, la trypsine, la papaïne, les sels minéraux ou bien de l'extrait capsulaire mélangé de l'extrait aqueux de pancréas.

La *voie gastrique* est habituellement employée. On peut donner les surrénales en nature, soit sous forme de pulpe réduite en bouillie dans du pain azyme, des purées, de la confiture, en sandwich. Mais les malades supportent assez mal les glandes en nature: on leur substitue alors les peptones surrénales:

Peptone surrénale q. s. pour 40 cgr. par cuillerée.

Excipient — — — — —

Le meilleur mode d'administration est la glande surrénale sous forme d'*extraits* complets ou partiels.

Extraits complets. Pour les obtenir, dit M. H. Brunet, à la thèse duquel nous empruntons ces détails (Paris, 1901, n° 304), on peut pulper ou râper l'organe et on fait macérer pendant quelque temps (deux heures environ) dans de l'eau tiède; le mélange est ensuite filtré sur toile fine et donné dans du bouillon ou du lait.

Le meilleur moyen est d'employer l'organe total réduit en poudre. La dessiccation se fait dans le vide à la température de 20° à 30° lorsqu'on craint d'altérer par la chaleur les propriétés de l'organe. On peut alors incorporer cette poudre à du sucre de lait, en faire soit des tablettes, soit des pilules. On peut encore dissoudre cette

poudre surrénale dans de l'eau, dans du bouillon ou du lait au moment de s'en servir.

Extraits partiels. *Extrait aqueux.* Pour l'obtenir, on peut partir soit de l'organe frais, soit de la poudre desséchée. On filtre la solution ainsi obtenue, on concentre et on sèche à nouveau dans le vide.

L'extrait *alcoolique* résulte de l'addition d'alcool: on peut, ici encore, partir de la glande fraîche ou de la glande desséchée. On n'est pas encore très fixé sur son activité.

L'extrait *glycériné* n'a qu'un avantage: l'épuisement complet de la glande. Toutefois, on ne doit pas l'employer, et voici pourquoi. La glycérine a une action propre, excito-médullaire, et une action toxique spéciale se manifestant par des convulsions, des hématuries lorsqu'on en emploie une certaine dose; de plus, la glycérine se charge au contact des capsules surrénales de produits excessivement toxiques. Ajoutons à ces désavantages l'action nécrosante de la glycérine injectée dans les tissus, si on jugeait bon de l'injecter et nous en arriverons à cette conclusion que l'extrait glycériné devra être sévèrement proscrit pour éviter des accidents et même la mort.

Une autre méthode consiste à solubiliser la glande par digestion artificielle et en faisant agir sur la glande surrénale un alliage de pepsine et d'acide chlorhydrique, on obtient ainsi des extraits peptiques. De même, on pourra se servir d'extraits tryptiques, pancréatiques ou papainiques qui sont tous solubles dans l'eau.

L'*adrénaline* se trouve dans le commerce en solution au millième. On la prescrira en potion, mais jamais en injection.

tion intra-veineuse, cette façon de faire présentant, comme on le sait, de graves dangers. De plus, il sera prudent de donner des doses peu élevées, d'en surveiller attentivement les effets et d'en interrompre l'emploi de temps à autre.

Voyons maintenant les questions relatives à la *posologie*, aux *indications* et *contre-indications*.

L'*adrénaline* a été préconisée, dans la diphtérie, d'abord par Rolleston, de Londres, puis par MM. Netter, Méry, Martin et Darré, Sergent, etc. C'est réellement la médication par excellence des maladies infectieuses, lorsqu'on a quelque raison de soupçonner une localisation sur-rénale (Sergent). Cet auteur applique les règles suivantes, édictées par Netter et relatives à des adultes. Donner de XX à XXX gouttes par jour, c'est-à-dire de 1 milligramme à 1 milligramme 1/2 d'adrénaline; monter, si besoin est, jusqu'à 5 (6 gouttes) et 6 milligrammes (CXX gouttes) par jour, et même plus (Podischiel), en ayant soin de répartir la dose totale en 5 et 6 doses espacées dans les 24 heures; continuer, dans les cas extrêmement graves, plusieurs semaines et même jusqu'à deux mois, en interrompant deux à trois jours dans les six jours. « A « cette dose et avec ces précautions, dit Sergent, vous « n'aurez pas à redouter la production des lésions athé-
« romateuses des vaisseaux ».

M. Josué conseille les injections sous-cutanées: ajouter 1 cc. de la solution d'adrénaline au millième (c'est-à-dire 1 milligramme de substance active, à 250 ou 500 cc. de sérum artificiel. La masse injectée se résorbe très lentement et l'adrénaline prolonge ainsi son effet.

M. L. Bernard a fait remarquer que, dans un assez grand nombre de cas d'ostéomalacie, on a pratiqué, pendant de longs mois, des injections d'adrénaline, sans constater le moindre effet toxique. Il a rapporté lui-même une observation tout-à-fait typique à ce sujet: depuis plus d'un an, il soigne une ostéomalacique par des injections sous-cutanées quotidiennes de 1 milligr. d'adrénaline; en dehors de l'amélioration manifeste obtenue sur les symptômes de l'ostéomalacie, il est à noter que l'administration très prolongée de l'adrénaline par la voie sous-cutanée n'a déterminé, chez cette malade, aucune lésion apparente du cœur ni des vaisseaux, aucune hypertension marquée.

Les glandes fraîches devront être données à la dose de 1 gr. 50 à 2 gr. par jour; on augmente jusqu'à 5 gr. et même davantage. Quant aux *extraits secs*, on en trouve dans le commerce, titrés à 30 centigrammes: on en donnera 3 par jour, en surveillant le pouls et l'estomac des malades. Continuer dix à douze jours de suite, interrompre 2 à 3 jours, et ainsi de suite (Sergent).

Quelles sont les *indications* respectives de ces préparations. Elles sont encore assez mal connues. Dans ses premières publications, M. Sergent semblait admettre que les extraits surréniaux convenaient aux formes lentes de l'insuffisance surrénale, l'adrénaline aux formes aiguës. Il y a deux mois, il écrivait: « Dans la grande majorité des cas, il y a intérêt à employer l'extrait total. Cependant, « lorsqu'au cours d'une maladie infectieuse, on voit sur- « venir ces signes d'esthénie cardio-vasculaire, qu'on rat- « tache communément à la myocardite et qui sont, si

« souvent, la conséquence d'une localisation surrénale, on
« peut recourir à l'adrénaline. »

Quant aux *contre-indications*, il n'y en aurait pas de nettes, d'après les rares auteurs qui se sont occupés de la question. Et cependant, comme on le verra plus loin, on peut se demander si l'existence d'une albuminurie passive ne doit pas rendre très réservé dans l'emploi de l'adrénaline. Voici pourquoi. Expérimentalement, comme nous l'avons traité, l'adrénaline produit très facilement de l'œdème pulmonaire aiguë. On sait que, dans les néphrites, les œdèmes en général, les œdèmes pulmonaires en particulier, sont bien fréquents. N'est-on pas en droit de se demander, par suite, si l'existence de la néphrite, avec les modifications humorales qui en sont la conséquence, ne facilite pas, dans les individus atteints de diphtérie grave et soumis à la médication adrénalinique, la production d'un œdème pulmonaire aigu. C'est ainsi qu'on pourrait peut-être expliquer les accidents qui se sont produits dans notre observation I. Nous n'avons retrouvé aucun fait analogue dans la littérature. Force nous est donc de conclure, en attendant de nouveaux documents, que l'apparition d'une néphrite avec grosse albuminurie, doit rendre très prudente la thérapeutique, et doit faire suspendre, sinon interrompre complètement, l'usage de l'adrénaline.

§ V. — MÉDICATIONS ACCESSOIRES.

IV. — *Médications accessoires.* Ce sont les *toniques généraux* et les *reconstituants*: café, acétate d'ammoniaque, teinture alcoolique de digitale, injections sous-cuta-

nées de sulfate de spartéine, de sulfate de strychnine, de sérum artificiel, de collargol, d'électrargol, administration de cordiaux: Todd, potion cordiale, etc. Nous ne ferons que signaler ces médications qui n'offrent rien de spécial à la diphtérie et qui devront toujours céder le pas à la sérothérapie, d'une part, et à l'opothérapie surrénale, de l'autre.

* * *

En somme, les diphtéries graves doivent être actuellement combattues de deux manières, par le sérum à hautes doses; par l'administration, *per os*, d'adrénaline. Cette méthode, qui n'est pas encore assez répandue dans le grand public médical, a cependant été vigoureusement préconisée dans ces temps derniers. M. Aubry, en particulier, dit: « Il est impossible de contester l'énorme importance pratique de la conception actuelle des syndromes d'insuffisance surrénale diphtérique, puisqu'elle indique formellement l'association de l'opothérapie surrénale au sérum de Roux, contre les accidents cardiaques de la diphtérie grave. »

M. Méry et ses élèves ont observé des cas de diphtérie avec prostration extrême et hypotension artérielle: dans ces cas, ils ont associé l'extrait surrénal à la sérothérapie et ont obtenu d'excellents résultats. Ces auteurs préfèrent les extraits totaux à l'adrénaline, celle-ci déterminant, quelques fois une hypotension marquée, après une hypertension passagère. M. Martin émet la même opinion. Pour M. Sergent, au contraire, l'adrénaline est aussi efficace que les extraits; de plus, elle peut être adminis-

trée en potion, tandis que les extraits, prescrits en cachets, ne peuvent pas être absorbés par les jeunes enfants.

D'après M. *Moizard*, l'adrénaline et les extraits surrénaux jouissent à peu près de la même efficacité, mais quelle que soit celle des deux médications que l'on emploie, « elle doit être continuée pendant longtemps, c'est-à-dire jusqu'à la disparition complète des symptômes d'insuffisance surrénale. Il est même prudent de la continuer, en diminuant progressivement les doses, pendant une huitaine de jours après leur disparition, se tenant près à le reprendre au moindre retour offensif... » Sous l'influence du traitement opothérapique, on voit les différents symptômes d'insuffisance surrénale s'amander rapidement. Le résultat est tout-à-fait merveilleux, même dans les cas en apparence désespérés... « En Angleterre, on emploie surtout l'hémisive, préparation adrénalique de Burrough et Welcome; en Amérique, le chlorhydrate d'adrénaline au millième. »

Enfin, depuis 1905, M. *Netter* associe à l'opothérapie surrénale la sérothérapie intensive et le collargol, qu'il prescrit en frictions, par ingestion ou par la voie intraveineuse. Il emploie systématiquement cette médication à laquelle il attribue une grande part dans l'amélioration de la statistique de son service de diphtérie. Il lui paraît même que l'adrénaline prévient ou atténue les paralysies diphtériques.

En résumé, tous les auteurs qui ont eu à diriger des services de diphtériques concordent à prescrire simulta-

nément la sérothérapie intensive et l'adrénaline. Mais un point d'interrogation se pose, sur lequel nous terminerons cet article. N'y a-t-il pas inconvénient à administrer l'adrénaline dans les cas où la diphtérie se complique d'albuminurie?

OBSERVATION I. Communiquée par les D^{rs} BONNAUD et BABONNEIX

Le jeune D..., 7 ans, demeurant avenue d'Italie, à Paris, est atteint, le 8 novembre 1909, d'angine diphtérique grave. Une fausse-membrane épaisse, de couleur jaune-verdâtre, tapisse les deux amygdales, les piliers postérieurs et la paroi postérieure du pharynx. Cette fausse membrane se reproduit sur place lorsqu'on essaye de l'enlever; elle s'étend progressivement, les jours suivants aux parties voisines. Les ganglions angulo-maxillaires sont tuméfiés des deux côtés. Il y a de la dysphagie, mais pas de raucité de la voix, pas de dyspnée. Le teint est pâle, plombé. Les yeux cernés; le visage respire l'anxiété et la souffrance. La langue est sale, limoneuse; l'appétit est nul; les fonctions digestives s'accomplissent à peu près. Le foie paraît gros, la matité sphénique semble également un peu accrue. La température oscille entre 38°5 et 39°; le pouls est petit et rapide. Les grands appareils: respiratoire, nerveux, etc., n'offrent rien de spécial à signaler. On pratique immédiatement une injection de 30 c.c. de sérum antidiphtérique.

Le 10 novembre, l'état local ne s'est pas modifié; les fausses membranes paraissent aussi envahissantes. L'état local n'a subi, lui non plus, aucune amélioration appréciable. On réinjecte 20 c.c. de sérum.

Le 14 novembre, deux symptômes nouveaux font leur apparition: les vomissements et l'albuminurie. L'enfant est toujours très abattu. Pâle, anxieux, les traits tirés, les orbites excavées, il donne l'impression d'un grand malade. Le pouls est toujours rapide et petit, mais, en plus, il est devenu irrégulier. La matité

cardiaque dépasse le bord droit du sternum, le choc de la pointe est rare et indistinct. Les vomissements se produisent facilement, sans cause, ou à l'occasion d'une cause insignifiante: déplacements dans le lit, contrariété, etc.; ils sont surtout alimentaires, quelquefois bilieux. Les urines sont rares, hautes en couleur et contiennent une grosse quantité d'albumine; elles ne renferment pas de sang; il est impossible de savoir s'il existe des douleurs lombaires. La spléno et l'hépatonégalie persistent. Il n'y a ni délire ni convulsions. L'appareil respiratoire est intact. La face est un peu bouffie, il y a aussi un peu d'œdème des membres inférieurs. Il est apparu, depuis la veille, de la paralysie du voile.

Le 15, l'état étant resté le même, on injecte 20 c.c. de sérum et on prescrit quelques gouttes d'une solution d'adrénaline au 1/1000°, à prendre dans les 24 heures. La médication est bien supportée.

Les 16, 17, 18, 19, on injecte 20 c.c. de sérum par jour, et on continue l'adrénaline aux mêmes doses. Dès le 17, on constate que le pouls est devenu plus fort, plus plein; les vomissements s'espacent, l'état général s'améliore un peu.

Le 20, l'adrénaline a manqué, parce que le pharmacien n'en avait délivré qu'une très petite quantité. Le pouls est redevenu irrégulier et misérable.

Le 22, l'adrénaline ayant été administrée à nouveau, le pouls est redevenu régulier.

Le 23, les vomissements se sont arrêtés. A partir du 24, l'enfant entre en convalescence et s'alimente. On cesse l'adrénaline.

Le 15, décembre, l'albumine a complètement disparu de l'urine. La paralysie du voile persiste.

Le 18 décembre, l'enfant est pris de congestion pulmonaire: les poumons sont remplis de râles sous-crépitaunts; la dyspnée est extrême; il est survenu une expectoration mousseuse, abondante, rosée. Il n'y a pas de fièvre. L'état s'aggrave avec rapidité, et le petit malade succombe le 21, dans la nuit.

L'interprétation de ce cas paraît un peu malaisée. Sans doute, le malade a succombé à une crise classique d'œdème pulmonaire aigu. Mais cet œdème était-il d'origine urémique? Cela est bien

difficile à affirmer, puisque l'albuminurie avait disparu depuis plus d'un mois. D'autre part, il est également malaisé de dire que l'albuminurie n'était pas en cause, et n'a joué aucun rôle dans la pathogénie des accidents terminaux. De même, le traitement par l'adrénaline était suspendu depuis la même époque quand l'œdème est apparue. Or, on sait que l'adrénaline s'élimine très rapidement. Mais n'a-t-elle pas été pour quelque chose dans la production de l'œdème? Comme nous l'avons dit plus haut, nous ne pouvons conclure, et force nous est de considérer cette observation comme un cas d'attente.

OBSERVATION II. — (BABONNEIX)

Le jeune H., âgé de 2 ans et demi, est pris brusquement, le 24 octobre 1907, de malaise et d'abattement: sa température monte à 39°; la respiration nasale est devenue impossible, mais il n'y a rien dans la gorge; on ne trouve pas traces d'adénopathies sous ou rétro-maxillaires.

25 octobre. — L'enfant est dans le même état, mais, de plus, apparaissent quelques points blancs sur les deux amygdales.

26. — Les symptômes généraux précédemment indiqués s'aggravent; la température monte, le soir, à 39°8, le bébé est très abattu et ne veut absolument rien prendre. Les points blancs se sont étalés et forment maintenant, à la surface de chaque amygdale, un enduit très net.

27. — Nous sommes appelé pour la première fois, et nous constatons, immédiatement, l'existence d'une fausse membrane typique, de couleur blanc-jaunâtre, adhérente, sans odeur, occupant la face interne des amygdales et les piliers postérieurs. Un liquide séro-purulent peu abondant s'écoule par l'orifice antérieur des fosses nasales. Il existe un engorgement ganglionnaire très appréciable de chaque côté de la mâchoire. Le pouls oscille entre 110 et 120; il est mou et dépressible, mais régulier. Il n'y a rien au cœur ni aux poumons; les urines sont normales; le tube digestif fonctionne à peu près. La température dépasse toujours

39°. En présence de ces phénomènes, nous portons le diagnostic de diphtérie maligne, à début probablement nasal, et nous pratiquons, sans plus tarder, une injection de 20 centimètres cubes de sérum. L'examen bactériologique des exsudats, effectué le même jour par M. Hallion, révèle la présence, en leur intérieur, d'innombrables bacilles de Löffler, appartenant surtout aux formes courtes et moyennes.

28. — L'état général est stationnaire. Les fausses membranes envahissent la base de la luette. Dans l'après-midi, la respiration devient difficile, et il apparaît un tirage léger, qui augmente jusqu'au soir. Vers 7 heures, la température rectale atteint 40°. A partir de ce moment, les fausses membranes commencent à se détacher.

29. — La gorge continue à se déterger, la respiration devient plus libre, et l'état général s'améliore un peu. Il n'y a ni vomissements, ni douleurs abdominales, ni phénomènes de paralysie vélo-palatine. Toutefois, étant donné la gravité de l'angine, nous pratiquons une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum. Les urines ne contiennent toujours pas d'albumine. Le 30 octobre, l'état général continue à s'améliorer. Les fausses membranes ont presque complètement disparu. A la suite d'une injection intra-nasale d'huile mentholée, l'enfant rend par le nez une fausse membrane volumineuse, à surface irrégulière, reproduisant en partie le moule des fosses nasales.

Jusqu'au 4 novembre, il n'y a rien de nouveau à signaler. A cette date, on remarque que les urines présentent un peu d'albumine, sans qu'il y ait d'autres signes de néphrite: il n'y a pas d'œdème des jambes, pas de bruit de galop, pas d'hématurie ou d'anurie. Nous conseillons, en plus du régime lacté, des tisanes diurétiques (queues de cerises) et nous ajoutons, à l'eau d'Evian, un peu de lactose (10 gr. pour un litre).

9. — Au matin, l'état général est assez satisfaisant, mais la gorge n'est pas entièrement nettoyée; on y voit encore des traces d'exsudat; l'adénopathie angulo-maxillaire n'a pas rétrocedé; l'écoulement nasal n'est pas complètement tari; il y a toujours un peu de fièvre. Nous nous décidons à pratiquer une nouvelle

injection de 20 centimètres cubes de sérum, et nous ordonnons : 1° des badigeonnages avec une solution huileuse de gaiacol et de créosote; 2° des lavages de gorge à l'eau oxygénée. L'après-midi, l'enfant est de nouveau très abattu; il ne joue plus comme les jours précédents: le soir, l'abattement devient une véritable prostration. La température remonte à 40°6, le pouls à 160. Depuis l'injection, l'enfant *n'a pas uriné une seule fois*; enfin, vers 9 heures, 10 heures, il émet quelques centimètres cubes d'une urine forcée, et qui contient une grosse quantité d'albumine (5 gr. au tube d'Esbach).

10. — Au matin, la température est toujours à 39°5, le pouls à 140; la prostration et l'oligurie persistent. On applique des ventouses scarifiées sur la région lombaire, on fait boire l'enfant le plus possible et on lui fait une à deux injections d'huile camphrée. Le soir, il urine un peu plus.

11. — La température n'atteint plus 38°5, mais le pouls est toujours à 140. L'urine, plus abondante, contient encore de fortes quantités d'albumine (approximativement 2 gr. par litre).

12. — La température commence à baisser, les urines sont assez abondantes, mais le cœur commence à fléchir. Le pouls est à 160, mou et irrégulier; il n'y a pas d'augmentation de la matité cardiaque ni de la matité hépatique, mais une embryocardie très nette. On pratique, le matin, une injection d'un centimètre cube d'une solution contenant un demi-centigramme de sulfate de strychnine et trois centigrammes de sulfate de spartéine pour 20 centimètres cubes d'eau; le soir, deux injections d'huile camphrée; on prescrit, de plus, une potion à l'ammoniaque et, les amygdales continuant à ne pas se déterger, nous conseillons des badigeonnages avec une solution huileuse au centième de créosote et de gaiacol.

13. — Le pouls est toujours mou, irrégulier et rapide (100); mais l'état général s'améliore un peu. Cette amélioration persiste les jours suivants; le pouls perd de sa fréquence; il retombe à 140, puis à 120; par instants, on croit percevoir, à la pointe, une ébauche de souffle systolique qui paraît lié à la dilatation du ventricule gauche. On continue le traitement.

Quant à l'état local, il ne se modifie guère; les ganglions sont toujours engorgés; sur les amygdales, on voit toujours de nombreux points blancs; le voile du palais est un peu flasque, mais les aliments ne repassent point par le nez.

Le 23, apparaît une paralysie nette du voile et du pharynx, la déglutition est difficile; les aliments, surtout liquides, sont rejetés par le nez. Les membres inférieurs sont parésiés, surtout le droit; les réflexes rotuliens paraissent abolis.

24. — A 10 heures du matin, on pratique une injection de 10 centimètres cubes de sérum anti diphtérique.

Deux heures après, l'enfant pâlit; il est abattu, ne parle plus, n'effectue plus aucun mouvement; son pouls, petit, irrégulier, atteint bientôt 160; il y a de continuelles tendances syncopales. La température qui, depuis plusieurs jours, était revenue à la normale, atteint de nouveau 40°. On pratique immédiatement des injections de strychnine et d'huile camphrée.

Les jours suivants, l'état général reste le même; le cœur est toujours faible et irrégulier; le pouls est à 160; les urines, rares, contiennent de grosses quantités d'albumine; le petit malade, très abattu, ne veut pas d'aliments. La médication toni-cardiaque est continuée avec méthode. Enfin, peu à peu, tout s'arrange.

9 décembre. — Le pouls est encore à 120, mais la température redevenue normale; on prescrit alors 3 gouttes de teinture de noix vomique, à prendre, chaque jour, dans un peu d'eau sucrée, et on supprime toute autre médication.

28. — L'enfant commence à se lever; il a gardé longtemps de toutes petites quantités d'albumine dans les urines, mais celles-ci ont actuellement disparu.

Cette observation est intéressante à plus d'un titre. Tout d'abord, elle a été prise à une époque où on n'osait pas donner de fortes doses de sérum, et où on ne prescrivait pas d'adrénaline. De plus, il y a eu, ici, des accidents sériques. En effet, c'est quelques heures après les troisième et quatrième injections, que sont survenus les phénomènes inquiétants: pâleur, abattement, tachycardie, et, surtout, anurie presque complète, à laquelle succède bientôt une albuminurie massive.

« Ces accidents étaient-ils véritablement causés par la pénétration du sérum dans l'organisme, ou relevaient-ils, au contraire de la maladie causale? Leur apparition presque immédiate à la suite de la troisième injection plaide en faveur de la première hypothèse. Les incidents ultérieurs montrent jusqu'à l'évidence que cette hypothèse doit seule être envisagée. Le 24 novembre, comme la gorge continue à ne pas se déterger complètement, qu'il y a toujours une grosse adénopathie angulo-maxillaire et que, depuis la veille, sont survenus des signes de paralysie, nous pratiquons une nouvelle injection de 10 centimètres cubes: deux heures après réapparaissent les mêmes phénomènes que nous avions notés le 9 novembre. Il s'agissait donc, en somme, d'*anaphylaxie*: le petit malade avait bien supporté les premières injections, les autres, par contre, déterminaient des accidents de la plus extrême gravité. De tels cas ne sont pas très fréquents, heureusement, car ils laissent le médecin absolument désarmé. Malgré le mauvais état de la gorge, malgré les symptômes d'intoxication générale et la paralysie, nous avons dû, à partir du 9 novembre, renoncer complètement au sérum et nous contenter d'une médication purement symptomatique ». (Babonneix).

OBSERVATION III. — MOLINÉ

Diphthérie associée grave. Streptocoques et staphylocoques. Sécrétions muco-purulentes abondantes à odeur fétide, rhinite, tubage, bronchite. 70 cc. de sérum en 5 jours. Guérison.

T... Marcel, 2 ans. Entré le 24 mai, malade depuis huit jours, toux rauque, voix voilée, tirage accentué.

L'enfant est inoculé avec 40 cc. de sérum.

Etat le 25 mai au matin. — Gorge. Fausses membranes en plaques sur les deux amygdales, non confluentes. Muqueuse normale. Sécrétions muco-purulentes, abondantes à odeur fétide. Adénopathie légère. Jetage peu abondant. Toux rauque, voix voilée. Tirage accentué ayant nécessité le tubage à l'entrée. Abattement prononcé.

Examen des urines. Traces d'albumine.

Examen des pounons. En arrière: inspiration rude aux deux bases. Râles humides.

En avant. Bruit de tempête dans les deux fosses sous-claviculaires.

Pouls accéléré mais régulier. Il y a de la tachycardie.

Examen bactériologique. — Sérum colonies moyennes et semi de colonies fines.

Loeffler court et moyen, quelques streptocoques et staphylocoques.

L'enfant est réinoculée, 20 cc. de sérum.

26 mai. — L'état local reste stationnaire. Suppuration abondante venant du larynx. Le jetage a diminué.

Etat général. — Meilleur.

Toux quinteuse, fréquente.

27 mai. — Pas d'amélioration de l'état local; les fausses membranes persistent. La toux est aussi rauque. L'enfant est débuté le matin.

Etat général. — Bon.

28 mai. — Les fausses membranes se détachent. Encore quelques-unes sur le bord du voile du palais.

Etat général. — Bon.

A cause de la persistance de quelques fausses membranes, on injecte encore 10 cc. de sérum.

29 mai. — Encore quelques exsudats sur les amygdales.

A l'auscultation, quelques râles dans le poumon droit, respiration rude.

Etat général. — Bon.

30 mai. — Muqueuse normale. Aucun exsudat.

31 mai. — Guérison. L'enfant a encore pendant quelque temps la voix éteinte, la toux rauque.

Il existe de l'abattement, de la tachycardie; la rhino-trachéo-bronchite a eu le temps de se développer; l'enfant est atteint, en effet, depuis huit jours: on injecte 60 cc. en 2 jours; l'état général s'améliore rapidement, le pouls tombe définitivement après une dernière injection de 10 cc.

OBSERVATION IV. — MOLINIÉ

Angine associée grave, sécrétions purulentes, rhinite, jetage sanguinolent. Bronchite, 80 cc. de sérum en 4 jours. Guérison.

De C... Henri, 4 ans 1/2. Entrée le 18 mai. L'enfant est malade depuis deux jours. Toux rauque, voix claire. 20 cc. de sérum à l'entrée.

Etat le 19 mai au matin. Fausses membranes gris-jaune sur les deux amygdales. Muqueuse normale. Sécrétions purulentes. Adénopathie donnant le cou proconsulaire. Fausses membranes du nez évacuée au lavage. Jetage purulent.

Signes de bronchite généralisée.

Pouls régulier, 132, bruits du cœur assourdis.

L'enfant reçoit 30 cc. de sérum.

Examen bactériologique. — Loeffler long.

20 mai. — *Etat local.* Stationnaire. Les fausses membranes persistent. Le jetage sanguinolent est aussi abondant.

Etat général. Meilleur.

Quelques râles secs au poumon droit. Albuminurie légère. 20 cc. de sérum.

21 mai. — *Etat local.* Amélioration sensible. Fausses membranes beaucoup diminuées, il n'y a plus de jetage.

Etat général. L'amélioration s'accroît.

Poumons: Base gauche, gros râles humides.

Base droite. Râles secs.

10 cc. de sérum.

22 mai. — *Etat général.* Bon. Albuminurie.

Voici un cas de diphtérie maligne, avec jetage et début de collapsus cardiaque, guérie par le sérum injecté à toutes doses.

Pour juger de sa gravité, il n'y a qu'à se rappeler le mot célèbre de Trousseau: « Sur 20 enfants atteints de diphtérie nasale, 19 succombent ».

OBSERVATION V. — MARTIN et DARRÉ

Joséphine A..., domestique, âgée de 26 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 13 décembre 1908, avec tous les symptômes d'une diphtérie grave.

On ne trouve rien à signaler dans ses antécédents, si ce n'est une angine légère survenue l'année précédente.

Le 7 décembre 1908, elle a commencé à souffrir de la gorge; les jours suivants, la dysphagie a augmenté. Le 9 décembre, la voix s'est enrouée.

Lorsque nous avons examiné la malade pour la première fois, 4 jours après le début de sa maladie, nous avons constaté une angine pseudo-membraneuse, ayant tous les caractères cliniques d'une angine diphtérique grave: la gorge était rouge, les amygdales très tuméfiées, la luette œdématiée; quelques fausses membranes peu étendues entouraient en partie les deux amygdales et la luette; toute la partie postérieure du pharynx était tapissée d'une épaisse fausse membrane, qui se détacha au cours de l'examen et fut rejetée au dehors; les ganglions angulo-maxillaires et sous-maxillaires, étaient douloureux et très tuméfiés; on observait une légère périadénite. L'examen bactériologique confirma le diagnostic clinique; l'examen direct des fausses membranes et la culture sur le sérum, montrèrent la présence de bacilles diphtériques longs.

En même temps, on constatait tous les symptômes du croup: aphonie, toux quinteuse, rauque et éteinte, inspiration légèrement sifflante; pas de tirage.

De plus, la malade présentait une dyspnée intense et continue, une cyanose très marquée au niveau du membre et de la face. En raison de cette polypnée continue, que ne pouvait expliquer la localisation laryngée, nous pensâmes que la diphtérie avait envahi la trachée et les bronches, bien que l'auscultation ne révélât aucun symptôme anormal.

L'état général était très mauvais; teint pâle, plombé, cyanotique; abattement, température élevée à 39°6; pouls rapide (120 par minute), petit, mais régulier; albuminurie abondante.

On pratiqua immédiatement une injection sous-cutanée de 60 cent. cubes de sérum antidiphthérique; le lendemain, on fit une seconde injection de 40 cc.; et, le surlendemain, une nouvelle injection de 20 cent. cubes.

Sous l'influence de ce traitement, l'état de la maladie s'améliora considérablement et rapidement; le 13 décembre, elle expectorait une énorme fausse membrane ramifiée, véritable moule bronchique, qui rendait indiscutable le diagnostic de diphthérie trachéo-bronchique; à la suite de cette expectoration, la toux devint fréquente; la dyspnée cessa, la cyanose disparut; dans la nuit qui suivit, la malade rejeta encore 2 petites fausses membranes; le 14 décembre, la gorge était presque complètement détergée, la dysphagie avait disparu, la voix n'était plus assourdie. L'état général s'améliora en même temps; le 12 décembre, la température était à 39°2, le matin, 39°5 le soir; le pouls battait 120 fois par minute; le lendemain, le thermomètre marquait 38°8 le matin, 38°9 le soir; le pouls était à 104, bien frappé et régulier; le 14 décembre, la température baissait à 38°3 le matin, à 37°8 le soir; le pouls, ferme et régulier, battait 98 fois par minute; le 15 décembre, la température était normale, 37°5 le matin, 37°2 le soir; le pouls était à 84; la malade se trouvait bien, tout symptôme pénible ayant disparu. Il persistait cependant une légère albuminurie.

Le 14 décembre, dans la soirée, elle fut prise d'un malaise général, de faiblesse, de lassitude. Elle semblait anéantie; on la trouvait couchée sur le dos, immobile, effondrée sur son lit. Cet abattement, ou pour mieux dire, cette prostration, contrastait assez l'agitation qu'elle avait présentée les jours précédents. L'asthénie, la dépression des forces, était très marquée; bien qu'elle n'eût pas de paralysie, la malade était incapable d'effectuer le moindre effort; elle répondait à peine aux questions qu'on lui adressait, sa parole était lente, sa voix faible; elle avait cependant conservé toute son intelligence.

Cette prostration était le symptôme prédominant, mais on constatait en même temps des modifications importantes du côté de l'appareil respiratoire; le pouls avait une fréquence normale

(76 par minute); mais il était petit, faible et dépressible; les extrémités étaient légèrement refroidies, mais non cyanosées; la malade avait des bourdonnements d'oreille, quelques vertiges, et se plaignait « d'une faiblesse sur la tête » qui lui faisait craindre à tout moment de perdre connaissance. Les bruits du cœur étaient faibles, mais réguliers; on ne constatait à l'auscultation aucun symptôme anormal.

Il n'y avait pas de douleurs abdominales; les troubles digestifs se réduisaient à une anorexie absolue, et à une légère constipation; il n'y avait ni nausées, ni vomissements.

L'anémie était intense; la peau était très pâle, et la muqueuse légèrement décolorée; mais il n'y avait pas de mélanodermie ni de pigmentation des muqueuses.

La température était normale (37°1).

Il n'y avait pas d'hyperesthésie; les réflexes étaient légèrement exagérés au niveau des deux membres inférieurs; on ne constatait aucun signe de paralysie diphtérique.

Le lendemain, 17 décembre, la malade était dans le même état. La dépression était extrême, l'asthénie très prononcée; le pouls était petit. On comptait 70 pulsations le matin, 60 le soir. La tension artérielle, mesurée avec le phygmo-signal de Vaquez, était encore à 115 le matin; mais elle s'abaissa à 95 dans la soirée. Les urines étaient rarement albumineuses. On pratiqua une nouvelle injection de 40 cc. de sérum antidiphtérique.

Le 18 décembre, la dépression était un peu moindre, mais l'asthénie était encore considérable, la tendance syncopale n'avait pas disparu; la malade avait de l'insomnie. La tension artérielle était à 10, le pouls battait 72 fois par minute. L'état restant sensiblement le même, on décida de soumettre la malade à la médication opothérapique, en donnant chaque jour trois cachets d'extrait surrénal préparé par MM. Carrion et Hallion, soit 90 cc. d'extrait surrénal par 24 heures.

Le soir même, l'amélioration était considérable; on trouvait la malade assise dans son lit; l'asthénie avait beaucoup diminué, la tendance syncopale avait disparu; la malade était encore ano-

rexique; les urines étaient albumineuses. Le lendemain, 19 décembre, on nota, le matin, un peu d'hyperthermie (35°8); mais cet abaissement thermique fut très passager, et le soir, la température était redevenue normale: 37°2. Le 20 décembre, l'amélioration s'était encore accentuée. Le 22 décembre, la malade se trouvait très bien; l'albuminurie était encore abondante, mais la quantité des urines avait notablement augmenté: 1 litre par 24 h., le 20 décembre; 1 litre 200 le 22.

Malgré cette amélioration rapide des symptômes pénibles, présentés par la malade, la tension artérielle restait basse et le pouls un peu ralenti. Le 18 décembre, bien que la prostration ait beaucoup diminué, la pression s'abaissait à 9.5, le pouls à 74. Le lendemain, on trouvait la même tension artérielle, matin et soir; le pouls battait 60 fois par minute. Bien qu'on ait eu recours à une médication toni-cardiaque (spartéine et huile camphrée), la pression artérielle ne se releva pas par les jours suivants. Le 20 décembre elle était de 7.5, et on comptait 60 pulsations: le 21 décembre, on trouvait la même pression et le même ralentissement du pouls; le 24 décembre, la tension artérielle était de 10 le matin, mais s'abaissait à 9 le soir, le pouls restant aux environs de 60 pulsations par minute; le 24, elle était à 9.5. Lorsqu'on supprima la médication surrénale le 26 décembre, la tension artérielle ne dépassait pas 10 cm de Hg.

L'examen du cœur n'expliquait pas cet abaissement de la tension artérielle; les bruits du cœur étaient normaux, nullement assourdis; il n'y avait pas de dilatation cardiaque. Le rythme était régulier; il n'y avait pas de dilatation cardiaque. Il n'y avait ni péricardite, ni endocardite. On ne constatait aucun symptôme d'insuffisance myocardique; il n'y avait pas de congestion, pas d'augmentation de volume du foie.

Malgré cette persistance de l'hypotension artérielle, l'état de la malade était satisfaisant, lorsque le 24 décembre apparurent des accidents sériques qui eurent une intensité peu commune. Des douleurs articulaires très violentes immobilisèrent progressivement les quatre membres, on put même noter un léger épanche-

ment dans les articulations du genou, surtout du côté gauche. La température monta progressivement et atteignit 40,2 le 29 décembre. Le même jour apparut une éruption d'urticaire qui se généralisa à tout le corps. Il y avait de l'oligurie (500 gr. d'urine) et une forte albuminurie (2 à 3 gr 5 par litre). A partir de ce moment, les accidents diminuèrent; la température s'abaisa tout à coup et redevint normale le 2 janvier 1909; l'urticaire disparut, les douleurs articulaires cessèrent; l'hydarthrose du genou se résorba lentement, et l'albuminurie disparut le 5 janvier.

Pendant l'évolution de ces accidents sériques, la tension artérielle se releva progressivement; le 26 et le 29 décembre, elle était de 10 cm.

Le 12 janvier 1909, elle atteignit 11,5; le 3, le 5 janvier, elle monta à 12 cmc. de Hg. Lorsque les accidents eurent complètement disparu, la tension artérielle resta au même niveau; le 10 janvier, elle atteignait 12,5. Le pouls qui s'était accéléré pendant les accidents sériques, oscillant parallèlement à la température (120 pulsations par minute le 30 décembre, redevient normal après la disparition de ces accidents (80 à 90 pulsations par minute).

Le 10 janvier, alors que la malade paraissait complètement guérie, se montrèrent tous les signes d'une paralysie du voile du palais; quelques jours plus tard, on pouvait noter la paralysie des muscles de l'accomodation. La malade était un peu anémique; il n'y avait pas d'albuminurie.

Malgré l'apparition de ces accidents, le pouls resta normal, oscillant entre 70 et 80; la tension artérielle augmenta encore; le 13 janvier, elle était de 13c.5 de Hg.

Le 1^{er} février, la vue commençait à s'améliorer; le 3 février, la paralysie du voile était guérie. Le 4 février, la malade commençait à se lever, elle était encore très anémiée.

La tension artérielle était à 12 le 11 février; à 10,5 le 26, à 11,5 le 1^{er} février.

Le 28 mars, la malade quittait le service, complètement guérie. La tension artérielle oscillait entre 13 et 13,5 pendant les dernières semaines de son séjour à l'hôpital.

CONCLUSIONS

1° Les diphtéries malignes se caractérisent cliniquement par les symptômes suivants:

a) *Troubles circulatoires*: hypotension artérielle, tachycardie, dilatation paralytique du cœur, arythmie, tendance au collapsus, à la syncope et à la mort subite.

b) *Troubles digestifs*: anorexie, vomissements, exceptionnellement douleurs abdominales.

c) *Troubles nerveux*: asthénie, phénomènes paralytiques, localisés ou généralisés.

d) *Troubles généraux*: pâleur, abattement, modifications de la température: d'abord hyperthermie puis hypothermie.

2° Ces phénomènes se superposent trait pour trait à ceux de l'insuffisance surrénale expérimentale ou spontanée. Mieux que les autres théories (myocardite, troubles nerveux organiques ou fonctionnels) la théorie de l'insuffisance surrénale rend compte de la pathogénie, de

même que la théorie de la surintoxication explique au mieux leur étiologie.

3° La thérapeutique des diphtéries malignes doit être ainsi résumée: sérothérapie intensive, administration d'adrénaline ou d'extrait surrénaux. Et la seule question qui reste en suspens est la suivante: peut-on, sans inconvénient pour les malades, prescrire l'adrénaline aux sujets atteints, au cours de la diphtérie, d'albuminurie massive?

Vu et approuvé,
Le Président de Thèse,

HUTINEL.

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUBRY. — Le syndrome d'insuffisance surrénale dans les maladies infectieuses. *Gazette Médicale de Nantes*, 3 juillet 1907, n° 27.
- BABONNEIX. — Diphtérie et sérothérapie. *Soc. de Pédiatrie*, nov. 1909.
- BARBIER et LOBLIGEIS. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*,
- BAUDOIN. — *Th. Paris*, 1909.
- L. BERNARD. — Les syndrômes surrénaux. *Presse Médicale*, 6 déc. 1905.
- BOUCHUT. — *Maladies des nouveau-nés*.
- BRUNET. — Emploi de la glande surrénale et thérapeutique. *Th. Paris* 1901, n° 304.
- CADET DE GASSICOURT. — *Traité clinique des Maladies de l'Enfance*.
- CASTAIGNE. — *Le Journal Médical Français*, 1909, p. 323.
- D'ESPINE et PICOT. — *Maladies des enfants*.
- GRANCHER, BOULLOCHE et BABONNEIX. — Diphtérie. *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, 2^e édition, fascicule IX.
- HUXHAM. — *Angine inflammatoire*, trad. Corvisart.
- HUTINEL et MARTIN. — *Les maladies des enfants*, t. I.
- JOSUÉ. — *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 mai 1909.
- LÉPER et OPPENHEIM. — *Manuel de Médecine*, 2^e édition.
- MARFAN. — *Leçons sur la diphtérie*.
- MÉRY, WEIL et PARTURIER. — *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 1909.
- MOIZARD. — L'insuffisance surrénale dans les maladies infectieuses. *Journ. de Médecine et de Chirurgie pratique*, 10 déc. 1909.
- MOLINIÉ. — Sérothérapie intensive dans les cas de diphtérie grave. *Th. Paris* 1901, n° 668.

- NETTER. — *Soc. Médic. des Hôpit.*, 27 mai 1909.
- RICHARDIÈRE. — Remarques sur 1.778 cas de diphtérie. *Cong. de Méd.* Paris 1900.
- RILLIET et BARTHEZ. — *Maladies des enfants*, t. I.
- SANNÉ. — La diphtérie.
- SEVESTRE et MARTIN. — La diphtérie. *Traité Grancher-Comby*, 2^e édition, t. I.
- E. SERGENT. — L'insuffisance surrénale aiguë et les maladies infectieuses. *Presse Médicale*, n° 79, 1^{er} octobre 1902.
- Les surrénalités chroniques d'origine infectieuse et l'insuffisance surrénale lente. *Archives générales de Médecine*, 1903.
 - Syndrôme d'insuffisance surrénale enrayé par l'opothérapie. Apparition et disparition parallèles des « phénomènes de la ligne blanche ». *Bullet. et Mémoires de la Soc. Médic. des Hôpitaux*, 29 nov. 1909.
 - Forme pseudo-méningitique du syndrome d'insuffisance surrénale aiguë. *Presse Médicale*, n° 94, 25 nov. 1903.
 - Diagnostic et traitement de l'insuffisance surrénale. *Presse Médicale*, n° 55, 10 juillet 1909.
 - Le phénomène de la ligne blanche, l'hypotension artérielle et l'insuffisance surrénale. Nouvelles observations. *Bull. de la Soc. Médic. des Hôp.* 6 juillet 1906.
 - Le diagnostic de l'insuffisance surrénale pure et la ligne blanche surrénale. *Bull. Soc. Médic. des Hôpitaux*, 22 avril 1904.
 - A propos de la ligne blanche surrénale. Réponse à M. Le Clerc. *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 10 janvier 1904.
- SERGENT et L. BERNARD. — L'insuffisance surrénale. Coll. Léauté.
- SERGENT. — L'insuffisance surrénale. *Revue Mensuelle de Médecine Interne et de Thérapeutique*, nov. 1909.
- TROUSSEAU. — La diphtérie. *Cliniques de l'Hôtel-Dieu*.
- UNDERWOOD. — *Maladies des enfants*.
- WEST. — *Leçons cliniques sur les maladies des enfants*.

50

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

